Beiträge zur Kenntnis der Konstitution und Konfiguration der aus Nebennieren isolierten Sterinderivate

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Charles William Shoppee
Ph. D., D. Sc. (London)
früher Senior Research Student
of the Royal Commission for the Exhibition of 1851,
Rockefeller Research Fellow
aus Leeds, England.

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546711_0104

Beiträge zur Kenntnis der Konstitution und Konfiguration der aus Nebennieren isolierten Sterinderivate

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Charles William Shoppee
Ph. D., D. Sc. (London)
früher Senior Research Student
of the Royal Commission for the Exhibition of 1851,
Rockefeller Research Fellow
aus Leeds, England.

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.
1941

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *T. Reichstein* und Dr. *P. Ruggli*.

Basel, den 18. Februar 1941.

Prof. Dr. *W. Kuhn*
Dekan.

Herrn Dr. *Charles William Shoppee* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 18. Februar 1941 erlaubt, die verkürzte Fassung seiner am 18. Februar 1941 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Beitrag zur Kenntnis der Konstitution und Konfiguration der aus Nebennieren isolierten Sterinderivate

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXIII, Fasciculus Quartus und Quintus, 1940; Volumen XXIV, Fasciculus Tertius, 1941.

Ich möchte Herrn Professor Dr. T. Reichstein meinen wärmsten Dank aussprechen für sein stetes Interesse und seine Ratschläge, sowie für die Gastfreundschaft, die er mir in seinem Institut gewährte.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Umwandlung von Substanz A in Substanz N.

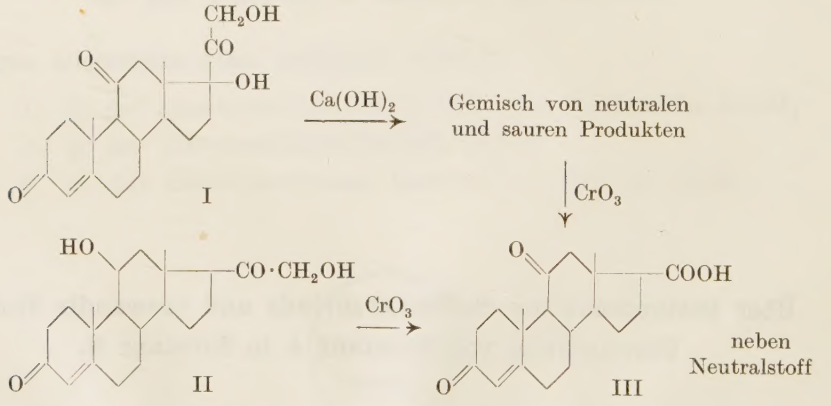
Von den zahlreichen in der Nebenniere aufgefundenen Steroiden besitzen weitaus die meisten 21 Kohlenstoffatome. Es konnte bewiesen werden[1][2][3]), dass die Anordnung dieser 21 Kohlenstoffatome bei allen dieselbe ist, dass sie nämlich alle Abkömmlinge des Preg-

[1]) *T. Reichstein*, Helv. **19**, 979 (1936).
[2]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 817 (1937).
[3]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 161 (1938).

nens-(4) oder Allo-pregnans sind. Je nach dem Sauerstoffgehalt kann man verschiedene Gruppen unterscheiden: Die $C_{21}O_5$-, die $C_{21}O_4$- und die $C_{21}O_3$-Gruppe. Nur bei der $C_{21}O_3$-Gruppe ist die Lage der Sauerstoffatome bisher eindeutig bewiesen. Bei den stärker mit Sauerstoff beladenen Vertretern stand bisher folgendes fest:

Alle Vertreter der $C_{21}O_4$-Gruppe tragen ihre Sauerstoffatome an denselben Stellen, denn sie können alle in ein identisches Abbauprodukt übergeführt werden[1]). Ausserdem liess sich auch in zwei Fällen eine direkte Überführung eines natürlichen Vertreters in einen anderen bewerkstelligen[2])[3]). Dasselbe gilt für die Beziehung der verschiedenen Vertreter der $C_{21}O_5$-Reihe untereinander, die sich ebenfalls in ein gemeinsames Derivat überführen lassen[4])[5]). Auch hier konnte wenigstens in einem Falle ein direkter Übergang eines natürlichen Vertreters in einen anderen erreicht werden[6]).

Die naheliegende Vermutung, dass die Sauerstoffverteilung nicht nur innerhalb jeder dieser Reihen, sondern in beiden dieselbe ist (abgesehen von der einen Hydroxyl-Gruppe in 17-Stellung, die nur der $C_{21}O_5$-Reihe zukommt), hat bisher nur eine einzige, chemisch experimentelle Stütze gefunden. *H. L. Mason*[7]) gelang es, durch Behandlung eines typischen Vertreters der $C_{21}O_5$-Reihe, nämlich „Compound E" von *Kendall* und Mitarbeitern (identisch mit unserer „Substanz Fa" (I)) mit alkoholhaltigem Kalkwasser zu einem Gemisch von neutralen und sauren Produkten zu gelangen.

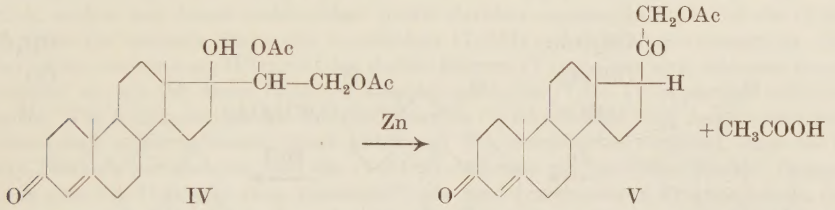


[1]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall,* J. Biol. Chem. **120,** 719 (1937).
[2]) *T. Reichstein,* Helv. **20,** 953 (1937).
[3]) *T. Reichstein,* Helv. **21,** 1490 (1938).
[4]) *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **20,** 817 (1937).
[5]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, E. C. Kendall,* J. Biol. Chem. **124,** 459 (1938).
[6]) *T. Reichstein,* Helv. **20,** 978 (1937).
[7]) *H. L. Mason,* J. Biol. Chem. **124,** 475 (1938).

Die letzteren gaben bei der Oxydation mit Chromsäure neben neutralen Stoffen eine kleine Menge derselben Diketo-ätio-cholensäure (III), die auch aus Corticosteron (II) und anderen Vertretern der $C_{21}O_4$-Reihe mit Chromsäure leicht erhalten wird. So liessen sich beide Reihen miteinander verknüpfen. Dies ist wichtig, weil dadurch Resultate, die an einer Reihe aufgefunden wurden, auch für die andere gelten. Die Beweiskraft dieser einzigen experimentellen Stütze hat dagegen eine gewisse Schwäche. Die Ausbeute an der Säure (III), die aus (I) gewonnen wurde, betrug nur knapp 6 %. Zudem verläuft die Reaktion undurchsichtig.

In der vorliegenden Mitteilung wird ein anderer Weg beschrieben, der einen sicheren Beweis dafür erbringt, dass die Verteilung der Sauerstoffatome in beiden Reihen dieselbe ist, und zwar durch direkte Überführung von Substanz A (VI), also eines Vertreters der $C_{21}O_5$-Reihe in Substanz N, einen Vertreter der $C_{21}O_4$-Reihe.

Von *Serini* und Mitarbeitern[1]) ist gezeigt worden, dass



Pregnen-(4)-triol-(17-α,20,21)-on-(3)-diacetat (IV) durch Destillation mit Zinkstaub im Vakuum nach einer von *Slotta* und *Neisser*[2]) angegebenen Methode unter Abspaltung von 1 Mol Essigsäure in Desoxy-corticosteron-acetat (V) übergeht. Nach einer Privatmitteilung von Herrn Dr. *K. Miescher*[3]) gelingt dasselbe erheblich glatter durch mehrstündiges Kochen der Toluollösung von (IV) mit Zinkstaub. Diese Modifikation erwies sich auch für den von uns beabsichtigten Zweck als recht günstig.

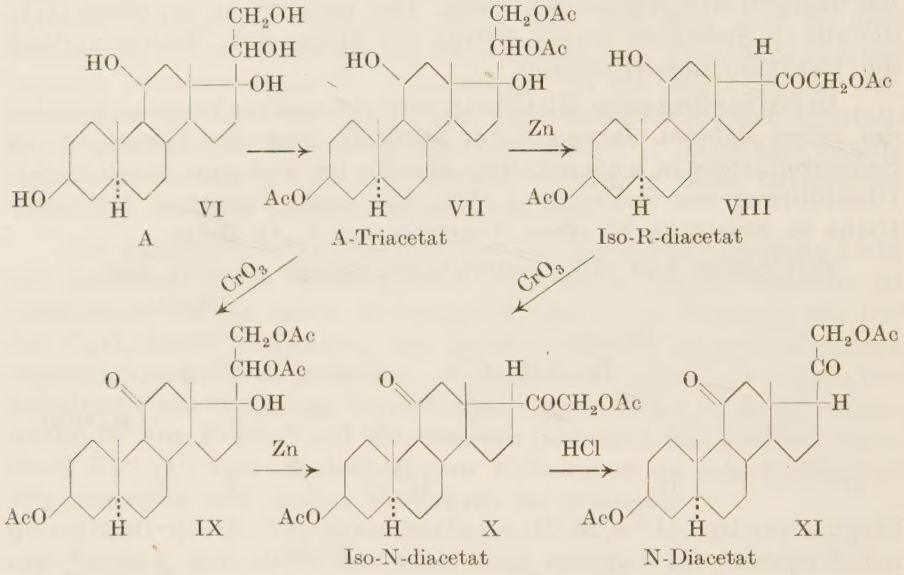
Wird Substanz A (VI) mit Pyridin und Essigsäure-anhydrid bei Zimmertemperatur acetyliert, so entsteht das Triacetat (VII). Durch mehrstündiges Kochen mit Zinkstaub in Toluollösung verliert dieses 1 Mol Essigsäure und geht in ein stark reduzierendes Diacetat der Zusammensetzung $C_{25}H_{38}O_6$ über, dem die Formel (VIII) zukommen sollte. Ein Stoff dieser Struktur ist von uns früher aus Nebennieren isoliert worden, es ist das Diacetat von Substanz R. Das aus Substanz A erhaltene Diacetat (VIII) war aber mit dem Diacetat von Substanz R nicht identisch. Wir vermuten, dass eine Isomerie am

[1]) *A. Serini, W. Logeman, W. Hildebrand*, B. **72**, 391 (1939).

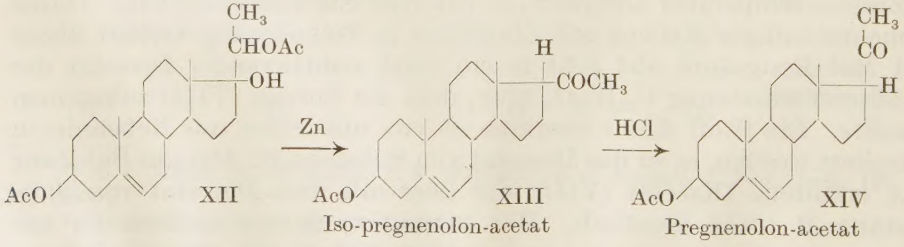
[2]) *K. H. Slotta, K. Neisser*, B. **71**, 2342 (1938).

[3]) Herr Dr. *K. Miescher* stellte uns eine erprobte Vorschrift zur Verfügung, wofür auch hier bestens gedankt sei.

C-Atom Nr. 17 vorliegen könnte. *Butenandt* und Mitarbeiter[1]) haben nämlich gezeigt, dass aus Pregnen-(5)-triol-(3,17,20)-diacetat (XII) nicht das stabile Pregnenolon-acetat (XIV) entsteht, sondern die labile 17-Iso-Verbindung (XIII). Letztere lässt sich durch Alkali oder Säure in die stabile Form umlagern. Diese Vermutung hat sich als richtig erwiesen. Zwar gelang es vorläufig nicht, das 17-Iso-R-diacetat (VIII) selbst in R-Diacetat umzulagern, da diese Verbindung sowohl



von Alkalien wie von Säuren in anderer Weise verändert wird. Durch Alkali wird die Ketol-Gruppierung angegriffen, während beim Erhitzen mit Salzsäure ausser der Isomerisierung in 17-Stellung noch Abspaltung von Wasser unter Entfernung der 11-ständigen Hydroxyl-Gruppe eintritt. Auf diese Reaktion wird in der nächsten Mitteilung eingegangen. Hingegen konnte der Beweis auf indirektem Wege erbracht werden.



Wird 17-Iso-R-diacetat (VIII) mit Chromsäure oxydiert, so entsteht eine Verbindung (X), die wir als 17-Iso-N-diacetat bezeichnen.

[1]) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul*, B. **72**, 1112 (1939).

Derselbe Stoff kann auch erhalten werden, wenn A-Triacetat (VII) zuerst mit Chromsäure oxydiert und das entstehende Allo-pregnantetrol-on-triacetat (IX) mit Zinkstaub in Toluol gekocht wird. Dieses Iso-N-diacetat (X) besitzt nun keine leicht abspaltbare Hydroxyl-Gruppe mehr und erleidet beim Kochen mit Salzsäure lediglich eine Isomerisierung. Das entstandene Diacetat (XI) erwies sich als identisch mit dem Diacetat der aus Nebennieren isolierten Substanz N. Es ist früher auch durch Oxydation von R-Diacetat erhalten worden[1]). Damit dürften diese Umsetzungen entsprechend dem Formelschema gesichert sein, und es ist zum ersten Male die direkte Überführung einer Substanz der $C_{21}O_5$-Reihe in eine solche der $C_{21}O_4$-Reihe gelungen. (Aus dem Diacetat (XI) lässt sich freie Substanz N bequem durch Verseifung mit Bicarbonat in wässrigem Methanol gewinnen[2]).)

In dem Formelschema ist der Unterschied in der Struktur zwischen den 17-Iso-Verbindungen und den stabilen Isomeren rein schematisch wiedergegeben und zwar entsprechend der Formulierung von *Butenandt*[3]). Die Zuordnung ist also rein willkürlich, und es soll damit insbesondere nichts darüber ausgesagt werden, ob die 17-Iso-Reihe oder die normale Reihe den natürlichen 17-β-Oxy-Verbindungen entspricht. Unsicher bleibt, warum aus (IV) direkt das stabile Isomere (V) erhalten wird, während sowohl *Butenandt* wie wir bei dieser Reaktion ausschliesslich die 17-Iso-Verbindungen auffinden konnten. Die Konfiguration des Endproduktes an C_{17} ist offenbar vom Ausgangsmaterial in einer noch unübersehbaren Weise abhängig. Wir vermuteten zunächst, dass die 17-α-Oxy-Derivate zur stabilen, und die 17-β-Oxy-Derivate zur Iso-Reihe führen. Dagegen spricht aber der Umstand, dass *Butenandt*[3]) aus zwei verschiedenen Pregnen-triolen dasselbe Iso-pregnenolon erhielt. Von den von ihm verwendeten Pregnentriolen gehört aber sehr wahrscheinlich das eine der 17-α-Oxy- und das andere der 17-β-Oxy-Reihe an (vgl. *Reich, Sutter, Reichstein*[4])).

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

Triacetat von Substanz A (VII).

0,5 g Substanz A (Hydrat)[5]) wurden mit 5 cm³ Essigsäureanhydrid und 7,5 cm³ absolutem Pyridin 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand in viel Äther gelöst. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf 10 cm³ eingeengt. Es krystallisierten farblose Drusen, die nach einigem Stehen abgenutscht und mit Äther gewaschen wurden. Es wurden 450 mg vom Smp. 219—220° erhalten. Aus der Mutterlauge konnten durch Einengen noch 65 mg derselben Reinheit gewonnen werden. Der Rest wurde chromatographisch ge-

[1]) *T. Reichstein*, Helv. **21**, 1490 (1938).
[2]) *T. Reichstein, J. von Euw*, Helv. **21**, 1181 (1938).
[3]) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul*, B. **72**, 1112 (1939).
[4]) *H. Reich, M. Sutter, T. Reichstein*, Helv. **23**, 170 (1940).
[5]) *T. Reichstein*, Helv. **19**, 29 (1936).

reinigt und gab nochmals 50 mg reine Krystalle. Eine Probe wurde aus Methanol rasch umkrystallisiert und gab kurze Stäbchen von demselben Smp. 219—220°. Zur Analyse wurde nochmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert, im Achatmörser fein verrieben und bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Der Schmelzpunkt war unverändert.

4,968 mg Subst. gaben 11,925 mg CO_2 und 3,87 mg H_2O

$C_{27}H_{42}O_8$ (494,60) Ber. C 65,56 H 8,56%

Gef. „ 65,50 „ 8,72%

Zur Acetylbestimmung wurde eine Probe mit einer gewogenen Menge alkoholischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht und mit 0,02-n. Säure zurücktitriert.

7,8 mg ±0,2 mg Subst. brauchten 2,23 cm³ 0.02-n. KOH. Für 3 Äquiv. berechnet 2,36 cm³.

Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +74^0 \pm 2^0$ (c = 2,340 in Aceton).

23,7 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +1{,}74^0 \pm 0{,}02^0$.

Die Substanz lässt sich im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 190—200° Badtemperatur sublimieren. Sie lässt sich ferner über Aluminiumoxyd gut chromatographieren und wird aus der Säule langsam mit Äther, rascher mit Äther-Aceton eluiert. Durch Chromatographie der Acetate können unreine Fraktionen aufgearbeitet und Substanz A neben anderen Stoffen aus Gemischen, die nicht mehr krystallisieren, isoliert werden.

Zur Sicherheit wurde eine Probe durch Kochen mit methylalkoholischer Kalilauge verseift. Die erhaltene freie Substanz A schmolz bei 215° nach Umwandlung bei ca. 155°. Durch Oxydation dieser Probe mit Perjodsäure wurde sofort reines Androstan-diol-(3β,11)-on-(17)[1]) vom Smp. 235—237° gewonnen.

Allo-pregnan-tetrol-(3β,17,20,21)-on-(11)-triacetat-(3,20,21) (IX).

50 mg A-Triacetat (VII) wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,5 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 10 mg CrO_3) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur fast zur Trockne gedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit viel Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit wässriger Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Beim Stehen trat Krystallisation ein. Die Krystalle wurden mit Äther gewaschen. Sie zeigten einen Smp. von 208—210°. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Pentan wurden zu Büscheln vereinigte Nadeln erhalten, die bei 183—184° schmolzen, kurz darauf wieder erstarrten und dann bei 211—212° wieder schmolzen. Beim Impfen der Aceton-Pentan-Lösung konnten immer wieder

[1]) *T. Reichstein*, Helv. **19**, 402 (1936).

diese Formen erhalten werden, während bei spontaner Krystallisation aus Äther meist direkt die höher schmelzende Modifikation erhalten wurde. Das Produkt gab bei der Mischprobe mit A-Triacetat (VII) eine deutliche Schmelzpunkts-Erniedrigung. Zur Analyse wurde im Hochvakuum 1 Stunde bei 100° getrocknet.

3,591 mg Subst. gaben 8,635 mg CO_2 und 2,605 mg H_2O
$C_{27}H_{40}O_8$ (492,59) Ber. C 65,83 H 8,18%
Gef. „ 65,62 „ 8,12%

Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +69^0 \pm 3,5^0$ (c = 1,086 in Aceton).

11,0 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +0,75^0 \pm 0,02^0$.

Allo-pregnan-tetrol-(3β,17,20,21)-on-(11) (11-Dehydro-Derivat von Substanz A).

34 mg Triacetat (IX) wurden mit 0,2 cm³ 2-n. Natronlauge und 1 cm³ Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde mit etwas Wasser verdünnt, Kohlendioxyd bis zur Neutralisation des freien Alkalis eingeleitet und im Vakuum stark eingeengt. Die krystalline Fällung wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Es wurden 20 mg Rohprodukt erhalten, die bei 120—128° schmolzen. Zur Reinigung wurde in Methanol gelöst, die Filtratlösung fast zur Trockne gedampft, mit etwas Aceton versetzt, geimpft und bei 0° krystallisieren gelassen. Die Krystalle wurden mit Aceton-Äther gewaschen. Sie schmolzen unscharf bei 170° und wurden bei 0,002 mm Druck und 230—240° Blocktemperatur destilliert. Das glasige Destillat krystallisierte beim Anfeuchten mit einem Tropfen Methanol sofort. Die Krystalle wurden mit Aceton-Äther gewaschen. Sie schmolzen bei 160—170°, erstarrten dann zum grössten Teil wieder, um bei 212—216° erneut zu schmelzen. Die Ausbeute betrug 7 mg. Zur Analyse wurde unmittelbar vor der Verbrennung im Hochvakuum bei 100° bis zur völligen Gewichtskonstanz getrocknet.

4,965 mg Subst. gaben 12,515 mg CO_2 und 4,14 mg H_2O
$C_{21}H_{34}O_5$ (366,48) Ber. C 68,82 H 9,35%
Gef. „ 68,79 „ 9,33%

Das Tetrol gibt in möglichst wenig heissem Methanol gelöst, mit einer heissen 2-proz. Digitoninlösung in 60-proz. Methanol sofort eine Fällung. Eine kleine Probe wurde mit Essigsäure-anhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert und gab wieder das Triacetat (IX) vom Smp. 212° (Mischprobe).

17-Iso-R-diacetat (VIII) aus A-Triacetat (VII).

200 mg A-Triacetat (VII) wurden mit 4 g Zinkstaub und 10 cm³ absoluten Toluol 14 Stunden unter Rückfluss gekocht (Badtemperatur 140°). Dann wurde filtriert und der Niederschlag mit heissem Aceton nachgewaschen. Das gelbliche Filtrat wurde im Vakuum

eingedampft und der amorphe Rückstand in etwas Äther gelöst. Beim Stehen krystallisierten 117 mg unverändertes Ausgangsmaterial (VII) aus, die mit Äther gewaschen wurden. Die Mutterlaugen wurden eingedampft, der Rückstand wog 72 mg. Das zurückgewonnene Ausgangsmaterial wurde nochmals einer analogen Behandlung unterzogen und dies mit den entsprechend abnehmenden Mengen desselben noch zweimal wiederholt. Es wurden so insgesamt 175 mg des amorphen, leicht ätherlöslichen Produktes gewonnen. Dieses wurde in 5 cm^3 absolutem Benzol gelöst, mit 10 cm^3 Pentan verdünnt und über eine mit Benzol-Pentan bereitete Säule von 5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Anschliessend wurde mit je 20 cm^3 der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft.

Fraktions-No.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand nach Zusatz von Äther-Pentan
1—3	Pentan	—
4	Pentan-Benzol (1:1)	wenig Öl
5	„ „ „	wenig Kryst. Smp. 130° u. 145°
6	„ „ „	„ „ „ 130° u. 145°
7	abs. Benzol	viel Kryst. „ 132° u. 149°
8	„ „	„ „ „ 132° u. 146°
9	„ „	Kryst. „ 130° u. 146°
10	„ „	„ „ 131° u. 145°
11	„ „	wenig Kryst. „ 130° u. 146°
12	„ „	Spur Harz
13	Äther-Benzol (1:1)	Kryst. „ 200°—205°
14—16	abs. Äther	„ „ 200°—206°
17	Aceton	viel Kryst. „ 206°—208°
18	Chloroform	wenig braunes Harz

Die Fraktionen 13—17 gaben nach Waschen mit Äther-Pentan 45 mg krystallisiertes A-Triacetat (VII).

Die aus den Fraktionen 5—11 erhaltenen Krystalle wurden mit Äther-Pentan gewaschen. Sie wogen 54 mg und wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 160—165° Badtemperatur destilliert. Das Destillat gab beim Umkrystallisieren aus Äther-Pentan farblose Prismen, die bei 133° schmolzen, wieder erstarrten und bei 147—148° wieder schmolzen. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = -60^0 \pm 1{,}5^0$ (c = 2,105 in Aceton).

21,3 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm^3; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = -1{,}26^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,148 mg Subst. gaben 7,96 mg CO_2 und 2,43 mg H_2O

$C_{25}H_{38}O_6$ (434,55) Ber. C 69,09 H 8,82%

Gef. „ 69,00 „ 8,64%

In einem zweiten analogen Versuch wurden aus 200 mg A-Triacetat neben 40 mg unverändertem Ausgangsprodukt 42 mg analysenreines Iso-R-diacetat (VIII) erhalten. Das Iso-R-diacetat reduziert in wenig Methanol gelöst alkalische Silber-diammin-Lösung bei Zimmertemperatur rasch und stark. Mit konz. Schwefelsäure gibt es keine grüne Fluoreszenz-Reaktion[1]) und in wenig Chloroform gelöst keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Die Mischprobe mit dem ähnlich schmelzenden N-Diacetat (Smp. 148—149°)[2]) gab eine starke Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Umlagerungsversuche. 7 mg Iso-R-diacetat wurden mit 2 cm³ Eisessig 5 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde nur unverändertes Material zurückerhalten. Dieselbe Probe wurde hierauf 5 Minuten mit der Lösung von 1% Chlorwasserstoffgas in Eisessig gekocht; die Aufarbeitung gab wiederum das Ausgangsmaterial zurück. Bei längerem Kochen mit stärkerer Salzsäure tritt Isomerisierung ein, gleichzeitig aber auch Wasserabspaltung in 11-Stellung (vgl. folgende Mitteilung).

17-Iso-N-diacetat (X).

a) Aus 17-Iso-R-diacetat (VIII). 40 mg Iso-R-diacetat (VIII) wurden in 0,5 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 0,5 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 10 mg CrO_3) versetzt und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur bis fast zur Trockne gedampft, mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingedampft. Nach kurzem Stehen trat Krystallisation ein. Die Ätherreste wurden abgedampft. Der Rückstand wog 39 mg und schmolz roh bei 124—128°. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden langgestreckte, dünne Blättchen erhalten, die bei 131—132° schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,105 mg Subst. gaben 7,915 mg CO_2 und 2,34 mg H_2O
$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,40%
Gef. „ 69,52 „ 8,43%

Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = -44^0 \pm 3^0$ (c = 1,027 in Aceton).

10,4 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0{,}45^0 \pm 0{,}02^0$

Der Stoff reduziert, in wenig Methanol gelöst, alkalische Silberdiammin-Lösung bei Zimmertemperatur stark. Mit konz. Schwefelsäure tritt keine grüne Fluoreszenz-Reaktion ein.

[1]) *O. Wintersteiner, J. J. Pfiffner*, J. Biol. Chem. **116**, 291 (1936).
[2]) *T. Reichstein, K. Gätzi*, Helv. **21**, 1185 (1938).

b) Aus dem Triacetat (IX). 52 mg Triacetat (IX) wurden mit 1 g Zinkstaub und 3 cm³ absolutem Toluol 14 Stunden unter Rückfluss gekocht (Badtemperatur 110°). Dann wurde filtriert und mit heissem Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum ganz eingedampft, der Rückstand in 5 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 5 cm³ Pentan verdünnt, über eine mit Benzol-Pentan bereitete Säule aus 1,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert und mit je 10 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen.

Fraktions-No.	Lösungsmittel	Eindampfrückstand nach Zusatz von Äther-Pentan
1—2	Pentan	—
3	Pentan-Benzol (1:1)	—
4	abs. Benzol	viel Kryst. Smp. 131–132°
5	„ „	wenig „ „ 128–130°
6	„ „	„ „ „ 178–180° und 202–208°
7	„ „	Spur Kryst. „ 176–178° und 200–207°
8	Benzol-Äther (1:1)	Kryst. „ 208–212°
9	abs. Äther	„ „ 212–213°
10	Aceton	viel Kryst. „ 211–214°
11	„	—

Aus den Fraktionen 6—10 (total 34 mg) wurde leicht reines Ausgangsmaterial (IX) zurückerhalten.

Die Fraktionen 4 und 5 (8 2 mg) lieferten aus Äther-Pentan farblose Blättchen vom Smp. 131—132°. Die Mischprobe mit obigem Analysenpräparat (X) gab keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Die Krystalle zeigten starkes Reduktionsvermögen gegenüber alkalischer Silber-diammin-Lösung.

N-Diacetat (XI) aus 17-Iso-N-diacetat (X).

20 mg Iso-N-diacetat (X) vom Smp. 131—132° wurden mit 0,5 cm³ Alkohol und 0,05 cm³ konz. Salzsäure (d 1,16)[1]) ½ Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum ganz eingedampft und der Rückstand zur Acetylierung mit 0,3 cm³ absolutem Pyridin und 0,25 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden Drusen von kleinen Nadeln erhalten, die noch unscharf bei

[1]) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul*, B. **72**, 1112 (1939).

143—147° schmolzen. Diese wurden aus wenig Methanol umkrystallisiert und gaben 1,5 mg farblose Nädelchen vom Smp. 148—149°. Die Mischprobe mit dem gleichschmelzenden N-Acetat, das direkt aus Nebennieren isoliert war[1]), gab keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Alle Mutterlaugen wurden nun vereinigt, im Vakuum getrocknet (15 mg) und über 0,5 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Aus den mit absolutem Benzol eluierten Fraktionen wurden durch Umkrystallisieren noch 3,5 mg reines N-Diacetat erhalten. Totalausbeute 5 mg. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +71^0 \pm 5^0$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +94^0 \pm 6^0$ (c = 0,873 in Aceton).

2,472 mg Subst. zu 0,2833 cm³; l = 0,5 dm; $\alpha_D^{18} = +0{,}31^0 \pm 0{,}03^0$; $\alpha_{5461}^{18} = +0{,}41^0 \pm 0{,}03^0$

Zur Analyse wurde das von der Drehung regenerierte Material im Hochvakuum bei 0,005 mm Druck und 210° Blocktemperatur sublimiert.

2,501 mg Subst. gaben 6,41 mg CO_2 und 1,95 mg H_2O

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,42 H 8,40%
Gef. „ 69,94 „ 8,72%

Zum Vergleich mit den obigen Werten wurde die spezifische Drehung des Diacetats der Substanz N aus Nebennieren gemessen. Das aus Äther-Pentan umkrystallisierte Präparat schmolz bei 148 bis 149°. $[\alpha]_D^{18} = +77{,}5^0 \pm 2{,}5^0$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +99{,}5^0 \pm 2{,}5^0$ (c = 0,774 in Aceton).

7,840 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{18} = -0{,}60 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{18} = +0{,}77 \pm 0{,}02^0$

Weitere Umlagerungsversuche. 5 mg 17-Iso-N-diacetat (Smp. 131—132°) wurden mit 0,5 cm³ absolutem Pyridin (Dielektrizitätskonstante: 12) 8 Stunden bei 115° gekocht. Es wurden 4 mg des unveränderten Produkts vom Smp. 129—131° zurückerhalten. Ohne Wirkung war auch 24-stündiges Kochen bei 100° mit derselben Menge Nitromethan (Dielektrizitätskonstante: 39); das zurückgewonnene Produkt wog 4 mg und schmolz bei 130—132°. Zusatz von einem Tropfen Piperidin bei 24-stündigem Kochen in Nitromethan hatte Zersetzung zur Folge, und es konnten keine Krystalle mehr isoliert werden.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. *A. Schoeller*, Berlin, und teilweise von Hrn. Dr. *O. Schwarzkopf*, Paris, ausgeführt.

[1]) *T. Reichstein, K. Gätzi*, Helv. **21**, 1185 (1938).

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. Chemischer Beweis für die Anwesenheit des Sauerstoffatoms in 3-Stellung.

In den heute allgemein anerkannten Formeln der zahlreichen, aus Nebennieren isolierten Steroide[1]) ist bisher nur die Struktur derjenigen Vertreter, die im Ring C keinen Sauerstoff tragen (es sind dies die Substanzen J, O, L, K, P, Q und S) völlig gesichert. Die weitaus grössere Zahl besitzt jedoch noch ein Sauerstoffatom, das in 11-Stellung angenommen wird. Für alle diese Vertreter (die ganze $C_{21}O_5$-Gruppe und die Hauptzahl der $C_{21}O_4$-Gruppe) ist ausser dem Kohlenstoffgerüst[2])[3])[4]) lediglich die Anordnung der Sauerstoffatome in der Seitenkette bewiesen[3])[5])[6])[7])[8])[9]). Nicht bewiesen ist die Lage der zwei im Ringsystem haftenden Sauerstoffatome. Eines davon wurde aus Analogie-Gründen in 3-Stellung angenommen. Wenn diese Annahme richtig ist, so kann sich das letzte Sauerstoffatom nur in 11-Stellung befinden. Die Gründe dafür sind früher gegeben worden[3])[10])[11])[12]). Sie gelten aber eben nur unter der Voraussetzung, dass sich das in 3-Stellung angenommene Sauerstoffatom wirklich dort befindet. Ein eindeutiger Beweis war somit notwendig.

Eine erste chemische Stütze dafür ist vor kurzem von *Reichstein* und *Fuchs*[13]) beigebracht worden. Das dort erhaltene Resultat

---

[1]) Vgl. die Zusammenstellungen *H. L. Mason*, Endocrinology **25**, 405 (1939); *E. C. Kendall*, Cold Spring Harbor Symposia on quantitative Biology, Vol. V, **299** (1937); *T. Reichstein*, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (herausgegeben von *E. Abderhalden*), Abt. V, Teil 3B, S. 1367 (1938).

[2]) *T. Reichstein*, Helv. **19**, 979 (1936).

[3]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 817 (1937).

[4]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 161 (1938).

[5]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie, E. C. Kendall*, J. Biol. Chem. **120**, 719 (1937).

[6]) *T. Reichstein*, Helv. **20**, 953 (1937).

[7]) *T. Reichstein*, Helv. **20**, 975 (1937).

[8]) *T. Reichstein*, Helv. **21**, 1490 (1938).

[9]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn, E. C. Kendall*, J. Biol. Chem. **124**, 459 (1938).

[10]) *E. C. Kendall, H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie*, Proc. Staff Meet. Mayo Clinic **12**, 136, 270 (1937).

[11]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 828 (1938).

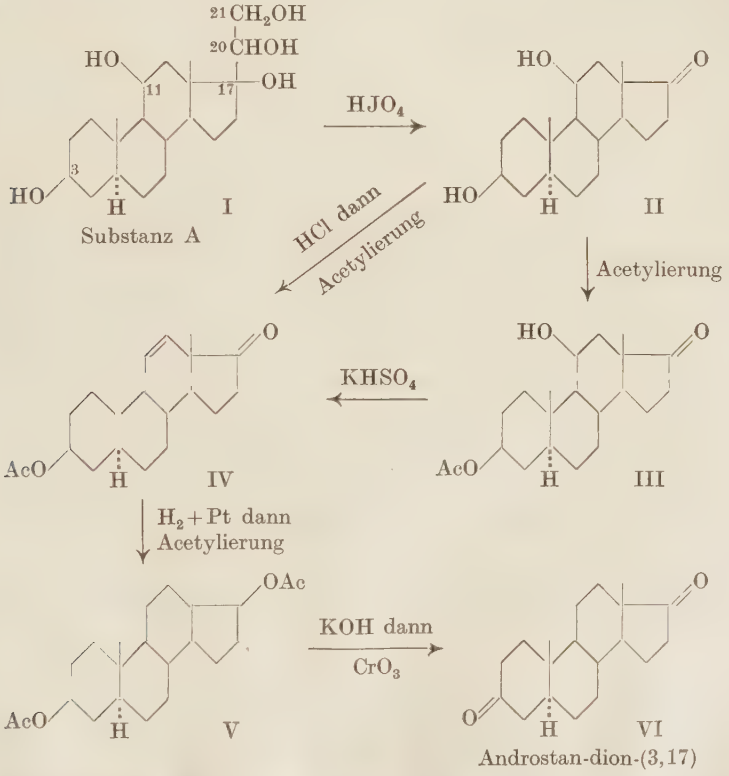
[12]) *H. L. Mason, W. M. Hoehn*, Am. Soc. **60**, 2566 (1938).

[13]) *T. Reichstein, H. G. Fuchs*, Helv. **23**, 676 (1940).

ist aber wegen der schlechten Ausbeute nicht ganz beweiskräftig. Ein definitiver Beweis wird in vorliegender Arbeit erbracht.

In der vorstehenden Mitteilung[1]) wird die Beobachtung erwähnt, dass ein aus Substanz A gewonnener Stoff („Iso-R-diacetat") beim Erwärmen mit Salzsäure die 11-ständige Hydroxylgruppe leicht als Wasser abspaltet. Es scheint, dass sich 11-Oxysteroide allgemein in dieser Weise dehydratisieren lassen, und diese Reaktion konnte nun für den beabsichtigten Zweck mit grossem Vorteil verwendet werden, wie dies im Folgenden erläutert wird.

Als Ausgangsmaterial wurde wieder Substanz A (I) gewählt, da sie in grösster Menge erhältlich ist. Durch Behandlung mit Perjodsäure wird sie, wie früher gezeigt wurde[2]), sehr glatt zu einem Stoff abgebaut, dem die Formel (II) eines Androstan-diol-(3β,11)-ons-(17) zugeschrieben wurde. Wird dieser Stoff mit Salzsäure in Eisessig



gekocht, so spaltet sich 1 Mol Wasser ab, und nach anschliessender Acetylierung wird ein einheitliches Androsten-ol-on-acetat in vor-

[1]) 38. Mitteilung, vgl. *C. W. Shoppee, T. Reichstein,* Helv. **23**, 729 (1940).
[2]) *T. Reichstein,* Helv. **19**, 402 (1936).

züglicher Ausbeute erhalten. Die Lage der Doppelbindung ist nicht gesichert, sie erwies sich aber als leicht hydrierbar. Da früher gezeigt wurde[1]), dass eine Doppelbindung in 9,11-Stellung sehr schwer hydrierbar ist, so geben wir der in (IV) formulierten Lage den Vorzug. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass die Doppelbindung durch die Behandlung mit Salzsäure auch erheblich weiter gewandert ist. Für den hier verfolgten Zweck ist dieser Umstand aber ohne Bedeutung. Derselbe Stoff entsteht übrigens auch, wenn das Monoacetat (III) mit Kaliumbisulfat in Vakuum destilliert wird. Nach dieser Methode haben *Tschesche* und *Bohle*[2]) Sarmentogenin und Digoxigenin dehydratisiert. Die Hydrierung von (IV) mit Platinoxyd und die anschliessende Acetylierung gaben nun leicht reines Androstandiol-(3β,17-trans)-diacetat (V)[3]), das nach Analyse, Schmelzpunkt, optischer Drehung und Mischprobe mit authentischem Material identisch war. Zur Sicherheit wurde dieser Stoff noch verseift und das freie Diol mit Chromsäure oxydiert. Es resultierte erwartungsgemäss Androstan-dion-(3,17) (VI), das wiederum mit authentischem Material identisch war. Da die Stellung und Konfiguration der Hydroxylgruppen im Androstan-diol-(3,17) durch die Arbeiten von *Windaus*[4]), *Tschesche*[5]), *Ruzicka* und Mitarbeitern[6]) gesichert war, so ist somit bewiesen, dass Substanz A in 3-Stellung eine Hydroxyl-Gruppe enthält und zwar, wie schon früher vermutet wurde, in β-Konfiguration. Da aber alle oben genannten, aus Nebennieren isolierten Steroide der $C_{21}O_5$- und $C_{21}O_4$-Gruppe ihre Sauerstoffatome an denselben Stellen des Kohlenstoffgerüstes tragen wie Substanz A und mit dieser durch direkte Umwandlungen eindeutig verknüpft sind[7])[8])[9]), so ist damit bewiesen, dass sie alle in 3-Stellung ein Sauerstoffatom enthalten. Die bisher gegebenen Formeln für die Substanzen A, C, D, E, Fa, Corticosteron, Dehydro-corticosteron, M, N, R und T sind damit auch in dieser Beziehung eindeutig sichergestellt.

Der Verfasser dankt Herrn Prof. Dr. *Reichstein* für sein stetiges Interesse und seine Ratschläge bei dieser Arbeit.

---

[1]) *J. Barnett, T. Reichstein,* Helv. **22,** 75 (1939).
[2]) *R. Tschesche, K. Bohle,* B. **69,** 2499 (1936).
[3]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg,* Helv. **18,** 1497 (1935).
[4]) *A. Windaus, O. Dalmer,* B. **52,** 162 (1919).
[5]) *R. Tschesche,* A. **498,** 191 (1932).
[6]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. Brüngger,* Helv. **17,** 1389 (1934); *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngger, E. Eichenberger,* Helv. **17,** 1395 (1934).
[7]) 38. Mitteilung, vgl. *C. W. Shoppee, T. Reichstein,* Helv. **23,** 729 (1940).
[8]) *T. Reichstein,* Helv. **19,** 402 (1936).
[9]) *H. L. Mason,* J. Biol. Chem. **124,** 475 (1938).

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Dehydratisierung von 17-Iso-allo-pregnan-triol-(3β,11,21)-on-(20)-diacetat-(3,21) („Iso-R-diacetat")

20 mg „Iso-R-diacetat"[1]) wurden mit 0,5 cm³ einer Mischung von 90 Vol. % Eisessig und 10 Vol. % konz. wässriger Salzsäure 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Es wurde im Vakuum zur Trockne gedampft und der Rückstand zur Nachacetylierung mit 0,3 cm³ absolutem Pyridin und 0,5 cm³ Essigsäure-anhydrid 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde aus Äther-Pentan und dann nochmals aus wenig Methanol umkrystallisiert. Dabei wurden 6 mg farbloser kleiner Nadeln erhalten, die bei etwa 146—147°, nach vorhergehendem Erweichen von 142° an schmolzen, aber offenbar noch nicht ganz rein waren. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

3,813 mg Subst. gaben 9,96 mg CO_2 und 2,95 mg H_2O
$C_{25}H_{36}O_5$ (416,54) Ber. C 72,08 H 8,71%
Gef. „ 71,27 „ 8,65%

Die Substanz reduzierte alkalische Silber-diammin-Lösung rasch bei Zimmertemperatur und gab zum Unterschied vom Ausgangsmaterial, in einer Spur Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan eine deutliche Gelbfärbung. Die spez. Drehung musste an einer noch weniger reinen Probe bestimmt werden, die bei 138—146° schmolz. $[\alpha]_D^{17} = +33° \pm 6°$ (c = 0,425 in Aceton).

4,3 mg $\pm$ 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +0{,}14° \pm 0{,}02°$

Androsten-(11?)-ol-(3β)-on-(17)-acetat (IV).

a) Salzsäure. 250 mg Androstan-diol-(3,11)-on-(17) (II)[2]) vom Smp. 235° wurden mit 2,5 cm³ einer Mischung von 90 Vol. % Eisessig und 10 Vol. % konz. wässriger Salzsäure 15 Minuten unter Rückfluss gekocht, dann bei gewöhnlichem Druck auf die Hälfte eingedampft und schliesslich im Vakuum ganz getrocknet. Der Rückstand wurde mit 1 cm³ Essigsäure-anhydrid und 1,2 cm³ absolutem Pyridin 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 0,5 cm³ absolutem Benzol gelöst, mit 4,5 cm³ Pentan verdünnt und über eine mit Pentan bereitete Säule von 7,5 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standar-

[1]) *C. W. Shoppee, T. Reichstein*, Helv. **23**, 729 (1940).
[2]) *T. Reichstein*, Helv. **19**, 402 (1936).

disiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde mit je 20 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen, jede Fraktion für sich eingedampft und der Rückstand durch Zusatz von etwas Pentan zur Krystallisation gebracht.

Fraktions-Nr.	Lösungsmittel	Rückstand
1—2	Pentan	—
3	Benzol-Pentan (1 : 1)	viel Kryst. Smp. 102°
4	„ „	Kryst. „ 102°
5	abs. Benzol	„ „ 100°
6	„ „	„ „ 98°
7	„ „	wenig Kryst. „ 98°
8	Äther-Benzol (1 : 1)	„ Öl
9	abs. Äther	Kryst. „ 218—228°
10	Aceton	wenig Kryst. „ 208—228°
11	„	—

Die Fraktionen 9 und 10 wurden vereinigt (52 mg) und im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 160—165° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat wurde aus Essigester-Pentan umkrystallisiert und gab farblose Nadeln vom Smp. 226—229°, die sich als Acetat des unveränderten Ausgangsmaterials erwiesen.

Die Fraktionen 3—7 wurden vereinigt (203 mg) und im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 135—140° Badtemperatur sublimiert, wobei kein Rückstand hinterblieb. Dann wurde aus Pentan umkrystallisiert, wobei farblose Prismen vom Smp. 102° erhalten wurden. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals im Hochvakuum sublimiert.

4,267 mg Subst. gaben 11,93 mg CO_2 und 3,54 mg H_2O
$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,32 H 9,15%
Gef. „ 76,30 „ 9,28%

Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = +110{,}8^0 \pm 4^0$ (c = 1,255 in Aceton).

12,7 mg ± 0,2 mg zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = +1{,}39^0 \pm 0{,}02^0$

Das Produkt gibt zum Unterschied vom Ausgangsmaterial, in einer Spur Chloroform gelöst, mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

b) Kaliumbisulfat. 30 mg Androstan-diol-(3,11)-on-(17)-mono-acetat-(3) vom Smp. 226—229° wurden mit 1 g Kaliumbisulfat fein verrieben und hierauf 1 Stunde im Molekularkolben bei 0,05 mm Druck bei einer Badtemperatur von 135—140° erhitzt. Das krystalline Sublimat wurde mehrfach mit Pentan ausgekocht. Aus dieser Lösung wurden 6 mg farbloser Prismen gewonnen, die bei

97—99° schmolzen und mit dem oben beschriebenen, mit Salzsäure gewonnenen Produkt keine Schmelzpunkts-Erniedrigung gaben. Das in Pentan unlösliche Material erwies sich als unveränderter Ausgangsstoff.

Der im Molekularkolben verbliebene Rückstand wurde hierauf noch ½ Stunde bei 10 mm Druck und 200° Badtemperatur weiter erhitzt. Es wurde dabei ein Sublimat erhalten, das sich vollständig in Pentan löste und beim Einengen Krystalle gab, die bei 97—99° schmolzen und mit den obigen keine Schmelzpunkts-Erniedrigung gaben. Für präparative Zwecke ist die Salzsäuremethode offenbar vorzuziehen.

Androstandiol-(3β,17-trans)-diacetat (V) aus (IV).

100 mg Androsten-ol-(3β)-on-(17)-acetat (IV) wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst und nach Zusatz von 50 mg Platinoxyd bei 17° in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 1 Stunde waren 23,5 cm³ Gas aufgenommen, und die Hydrierung stand still (ber. für 2 Mol Äquiv. H_2 13,6 cm³; für 50 mg $PtO_2 \cdot H_2O$ 9,2 cm³; total 22,8 cm³). Es wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum ganz eingedampft. Der krystalline Rückstand gab keine Färbung mit Tetranitromethan. Er wurde mit 0,7 cm³ Essigsäure-anhydrid und 0,8 cm³ absolutem Pyridin 45 Minuten auf 100° erwärmt. Dann wurde eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst, die Ätherlösung neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand krystallisierte sofort und schmolz roh bei 120—125°. Er wurde aus einer Spur Äther durch Zusatz von Pentan umkrystallisiert. Die Spitzenfraktion (44 mg) schmolz bei 127—129°, in guter Übereinstimmung mit den Angaben von *Ruzicka* und Mitarbeitern[1]). Eine durch Hydrierung von *t*-Dehydro-androsteron und anschliessende Acetylierung bereitete Probe von Androstan-diol-(3β,17-trans)-diacetat zeigte denselben Schmelzpunkt, und die Mischprobe gab keine Depression. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14} = -1{,}0^0 \pm 1^0$ (c = 1,976 in Aceton).

20,0 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0{,}02^0 \pm 0{,}02^0$

Es scheint, dass die spez. Drehung des Androstan-diol-(3β,17-trans)-diacetats bisher noch nie bestimmt worden ist, daher wurde sie auch bei der synthetischen Vergleichsprobe gemessen. Gefunden wurde $[\alpha]_D^{14} = -1{,}3^0 \pm 1^0$ (c = 2,311 in Aceton).

23,4 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{14} = -0{,}03^0 \pm 0{,}02^0$

Die Übereinstimmung ist somit sehr gut. Eine Probe des aus (IV) bereiteten Diacetats wurde zur Analyse bei 170° Blocktemperatur und 0,002 mm Druck sublimiert. Sie schmolz scharf bei 129°.

4,817 mg Subst. gaben 12,99 mg CO_2 und 4,10 mg H_2O

$C_{23}H_{36}O_4$ (376,52) Ber. C 73,36 H 9,64%
Gef. „ 73,59 „ 9,52%

[1]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg*, Helv. **18**, 1497 (1935).

Androstan-dion (VI) aus (V).

43 mg des Diacetats (V) (Mutterlaugen des analysenreinen Produktes) wurden mit 0,35 cm³ wässriger 2-n. Kaliumhydroxydlösung und 1,7 cm³ Methanol 15 Minuten unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das freie Alkali mit Kohlendioxyd neutralisiert und nach Zusatz von Wasser das Methanol im Vakuum entfernt. Das in Blättchen ausfallende Diol wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Es wurden 33 mg erhalten, die roh bei 166—168° schmolzen, in guter Übereinstimmung mit dem für Androstan-diol-(3,17) gegebenen Schmelzpunkt von *Ruzicka* und Mitarbeitern[1]).

30 mg dieses Produktes wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 1 cm³ einer 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessig-Lösung (= 20 mg CrO_3) versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Dann wurde im Vakuum bei 25° Badtemperatur stark eingeengt, mit Wasser versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit Pentan versetzt. Nach kurzer Zeit krystallisierten 25 mg farbloser Blättchen, die bei 128—130° schmolzen. Diese wurden durch Chromatographierung[2]) über eine Säule von 0,75 g Aluminiumoxyd vorgereinigt und dann aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden 16 mg farbloser Blättchen erhalten, die bei 132—134° schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem Androstandion-(3,17) von demselben Schmelzpunkt gab keine Erniedrigung. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{14}$ = + 100,4° ± 3° (c = 1,175 in Alkohol).

11,9 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; α_D^{14} = +1,18° ± 0,02°

Zur Analyse wurde bei 150° Blocktemperatur und 0,004 mm Druck sublimiert.

3,765 mg Subst. gaben 10,955 mg CO_2 und 3,29 mg H_2O

$C_{12}H_{28}O_2$ (288,41) Ber. C 79,12 H 9,79%
Gef. „ 79,39 „ 9,78%

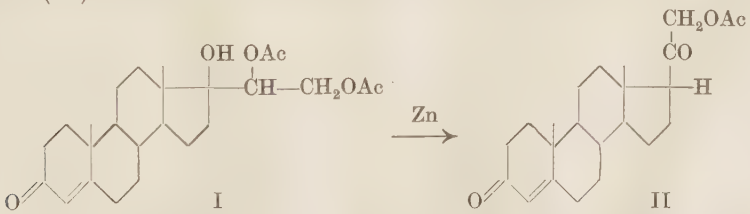
Die Mikroanalysen wurden teilweise von Hrn. Dr. *A. Schoeller*, Berlin, und teilweise von Hrn. Dr. *O. Schwarzkopf*, Paris, ausgeführt.

---

[1]) *L. Ruzicka, M. W. Goldberg, H. R. Rosenberg*, Helv. **18**, 1497 (1935).
[2]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **21**, 556 (1938).

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe. 17-Iso-desoxy-corticosteron.

In Anwendung einer von *Slotta* und Mitarbeitern entdeckten Methodik[1]) erhielten *Serini* und Mitarbeiter[2]) aus Pregnen-(4)-triol-(17 α, 20, 21)-on-(3)-diacetat-(20, 21) (I) durch Vakuum-Destillation mit Zinkstaub unter Abspaltung von Essigsäure das zuerst von *Steiger* und *Reichstein*[3]) auf anderem Wege bereitete Desoxy-corticosteron-acetat (II). Dieses stellt das gegen starke Säure stabile Isomere (II) dar.

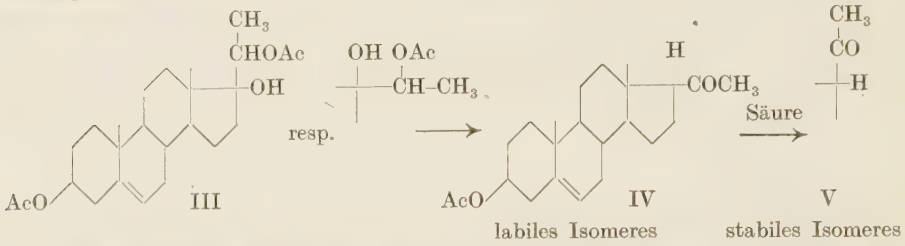


I
17 α-Derivat

II
Desoxy-corticosteron-acetat
(stabile Form)

[1]) *K. H. Slotta, K. Neisser*, B. **71**, 2342 (1938).
[2]) *A. Serini, W. Logemann, W. Hildebrand*, B. **72**, 391 (1939).
[3]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 1164 (1937).

Butenandt und Mitarbeiter[1]) haben dieselbe Reaktion auf zwei stereo-isomere Pregnen-triol-(3, 17, 20)-diacetate (III) angewandt und erhielten aus beiden nicht das normale Pregnenolon-acetat (V), sondern das labile, in 17-Stellung isomere Keton (IV). Dieses liess sich durch Kochen mit Alkalien oder Säuren in das stabile Isomere (V) umlagern.



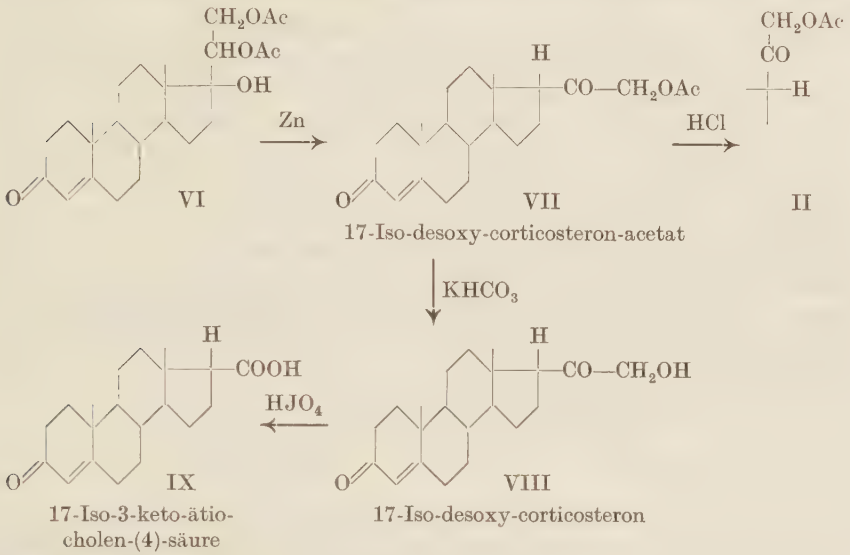
Ein ähnliches Ergebnis erhielten *Shoppee* und *Reichstein*[2]) bei der aus Nebennieren isolierten Substanz A, die wahrscheinlich der 17 β-Reihe angehört, als sie ihr Triacetat nach einer uns von Herrn Dr. *K. Miescher* freundlichst mitgeteilten Modifikation der oben erwähnten Methodik mit Zinkstaub in Toluol-Lösung kochten. Es entstand auch hier die labile Form. Die Konfiguration des bei der Essigsäureabspaltung resultierenden Endproduktes an C_{17} ist offenbar vom Ausgangsmaterial abhängig. Wir glaubten zuerst, dass die 17 α-Oxy-derivate zur stabilen, die 17 β-Oxy-derivate zur labilen Form führen. Dagegen sprechen aber die Befunde von *Butenandt*[3]) (vgl. [4])). Immerhin veranlassten uns die bisherigen Resultate, die genannte Reaktion auch auf das durch Hydroxylierung von Pregnadien-(4, 17)-ol-(21)-on-(3)-acetat erhältliche Pregnen-(4)-triol-(17, 20, 21)-on-(3)-diacetat-(20, 21) [5]) [6]) anzuwenden, welches voraussichtlich der 17β-Reihe angehört und dem in diesem Fall die Formel (VI) zukäme.

(In den benützten Formeln wurde zur Wahrung der Einheitlichkeit die von *A. Butenandt* angewandte Schreibweise übernommen, in der die 17-Iso-Verbindungen der 17 α-Oxy-Reihe, die stabilen Isomeren der 17 β-Oxy-Reihe entsprechen. Diese Zuordnung ist vorläufig aber rein willkürlich, und es soll damit nichts über den wirklichen räumlichen Bau ausgesagt werden.)

Wird dieser Stoff (VI) mit Zinkstaub in Toluol-Lösung gekocht, so erhält man ein stark reduzierendes Acetat, das in der Tat das bisher unbekannte 17-Iso-desoxy-corticosteron-acetat (VII) darstellt. Es wurde in zwei polymorphen Modifikationen erhalten, die bei

[1]) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul,* B. **72,** 1112 (1939).
[2]) 38. Mitteilung, Helv. **23,** 729 (1940), letzter Absatz theor. Teil.
[3]) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé, H. Paul,* B. **72,** 1112 (1939).
[4]) 38. Mitteilung, Helv. **23,** 729 (1940), letzter Absatz theor. Teil.
[5]) *W. Logemann,* Naturwiss. **27,** 196 (1939).
[6]) *L. Ruzicka, P. Müller,* Helv. **22,** 755 (1939).

137° bzw. bei 174° korr. schmolzen. Beide zeigten die spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{17} = -26°$ (in Aceton). Die spezifische Drehung des gewöhnlichen Desoxy-corticosteron-acetates (II) beträgt $[\alpha]_D^{21} = +169{,}5°$ (in Aceton). Der Unterschied ist also auffallend gross. Das



Iso-Produkt (VII) lässt sich durch Kochen mit Salzsäure leicht in das bekannte Isomere (II) umlagern. Mit Kaliumbicarbonat in wässrigem Methanol[1]) wird das freie 17-Iso-desoxy-corticosteron (VIII) erhalten. Daraus wird mit Perjodsäure die 17-Iso-3-keto-ätiocholen-(4)-säure (IX) gewonnen, die sich von der bekannten 3-Keto-ätio-cholen-(4)-säure[2]) durch die Konfiguration am Kohlenstoffatom 17 unterscheidet. Erwartungsgemäss[3]) lässt sie sich nicht so leicht umlagern wie dies beim Keton (VII) möglich ist. Durch Kochen mit Salzsäure in Eisessig, sowie mit methylalkoholischer Kalilauge wird sie nicht verändert. Auch ihr Methylester wird beim Kochen mit methylalkoholischer Lauge lediglich verseift, ohne dass Umlagerung stattfindet.

Der Verfasser dankt Hrn. Prof. *T. Reichstein* für sein stetes Interesse und seine Ratschläge bei dieser Arbeit. Er dankt ferner der *Gesellschaft für chemische Industrie*, Basel, für die Ausführung von Mikroanalysen und biologischen Versuchen. Im Laboratorium dieser Firma wurde 17-Iso-desoxy-corticosteron-acetat (VII) an vier jungen Ratten im Lebenserhaltungstest geprüft. Bei einer Dosierung von 1 mg pro Tag und Ratte betrug die Überlebenszeit 4—9 Tage, im Durchschnitt 6 Tage. Das Präparat war in der genannten Dosierung somit wirkungslos und ist daher zumindest dreimal schwächer wirksam als Desoxy-corticosteron-acetat (II). Von letzterem sind 0,3—0,4 mg pro Tag und Ratte nötig, um die Tiere am Leben zu erhalten.

[1]) Vgl. *J. von Euw, T. Reichstein*, Helv. **21**, 1181 (1938).
[2]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 1040 (1937).
[3]) *C. K. Ingold, C. W. Shoppee, J. F. Thorpe*, Soc. **1926**, 1482.

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Pregnen-(4)-triol-(17β, 20, 21)-on-(3)-diacetat-(20, 21) (VI).

Das verwendete Triol wurde nach *Ruzicka* und *Müller*[1]) bereitet und mit Essigsäure-anhydrid in Gegenwart von Pyridin bei Zimmertemperatur acetyliert. Das Diacetat (VI) krystallisierte aus Aceton-Äther in groben Prismen, die Lösungsmittel enthielten und beim Liegen an der Luft bald opak wurden. Die frisch bereiteten Krystalle schmolzen zunächst unscharf bei 100°, erstarrten wieder zu Nadeln vom Smp. 170—172°, die bei weiterem Erwärmen nochmals erstarrten, um endgültig bei 190° zu schmelzen. Die bei 170° und bei 190° schmelzenden Formen sind Krystallisomere und lassen sich durch Impfen ineinander überführen. Die reinste Probe der hoch schmelzenden Form schmolz bei 193—194°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

4,630 mg Subst. gaben 11,775 mg CO_2 und 3,43 mg H_2O

$C_{25}H_{36}O_6$ (432,54) Ber. C 69,41 H 8,39%

Gef. „ 69,40 „ 8,29%

17-Iso-desoxy-corticosteron-acetat (VII).

a) Tiefschmelzende Modifikation. 100 mg Diacetat (VI) wurden in 5 cm³ absolutem Pyridin gelöst, mit 1 g Zinkstaub versetzt und 15 Stunden unter Rückfluss gekocht (Badtemperatur 140°). Dann wurde filtriert und der Niederschlag mit heissem Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vollständig eingedampft und der Rückstand in wenig heissem Aceton gelöst. Nach Animpfen krystallisierten 80 mg unverändertes Ausgangsmaterial (VI) aus, die abgenutscht und mit Äther gewaschen wurden. Die Mutterlaugen wurden eingedampft, sie wogen 18 mg.

Das zurückgewonnene Ausgangsmaterial wurde nochmals analog behandelt und dieselbe Prozedur noch ein drittes Mal wiederholt. Das letzte Rohprodukt wurde mit den zwei ersten Mutterlaugen vereinigt, in 2 cm³ Benzol gelöst, mit derselben Menge Pentan verdünnt und über eine mit Pentan bereitete Säule von 3 g Aluminiumoxyd *(Merck*, standardisiert nach *Brockmann)* filtriert. Anschliessend wurde mit je 20 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft.

Die Fraktion 11 gab Krystalle, die nach Waschen mit Äther 44 mg wogen und unverändertes Ausgangsprodukt (VI) darstellten.

Die aus den Fraktionen 4—8 erhaltenen Krystalle wurden mit Äther-Pentan gewaschen und dann nochmals aus Äther durch Einengen umkrystallisiert. Es wurden 13 mg farbloser Prismen vom

[1]) *L. Ruzicka, P. Müller*, Helv. **22**, 755 (1939).

Smp. 137—138° erhalten. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = -21° \pm 3°$ (c = 1,008 in Aceton).

10,2 mg ± 0,2 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}21° \pm 0{,}02°$.

Fraktionsnummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand nach Umkrystallisieren aus Äther
1—2	Pentan	—
3	Pentan-Benzol (1 : 1) . .	—
4	abs. Benzol	grosse Prismen, Smp. 133—134°
5	„ „	„ „ „ 133—134°
6	„ „	wenig Krystalle, Smp. 132—134°
7	„ „	„ „ „ 133—135°
8	„ „	sehr wenig Krystalle, Smp. 130—133°
9	Äther-Benzol (1 : 1) . .	Spur Öl, krystallisiert nicht
10	abs. Äther	—
11	Aceton-Äther (1 : 1) . .	viel Krystalle, Smp. ca. 100°, dann 171° und 193°
12	Aceton	Spur Öl, krystallisiert nicht
13	„	—

Das von der Drehung regenerierte Produkt wurde im Molekularkolben bei 190° Badtemperatur und 0,01 mm Druck destilliert und aus absolutem Äther umkrystallisiert. Es wurde wiederum die bei 137—138° schmelzende Modifikation erhalten. Zur Analyse wurde fein verrieben und im Hochvakuum bei 100° getrocknet.

5,254 mg Subst. gaben 14,285 mg CO_2 und 4,08 mg H_2O

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,48) Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. „ 74,20 „ 8,69%

In einem zweiten analogen Versuch wurden aus 300 mg Diacetat (VI) neben 99 mg unverändertem Ausgangsmaterial 34 mg Isodesoxy-corticosteron-acetat (VII) vom Smp. 137° erhalten. Die Probe wurde in einem Glasröhrchen im Vakuum eingeschmolzen zwei Monate aufbewahrt und ist in dieser Zeit spontan in die hochschmelzende Modifikation übergegangen.

b) Hochschmelzende Modifikation. Bei einem weiteren Versuch wurden 500 mg Diacetat (VI), 5 g Zinkstaub und 20 cm³ absolutes Toluol 15 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung gab 272 mg krystallisiertes Ausgangsmaterial und 225 mg amorphes Produkt aus Mutterlaugen. Die 272 mg regenerierter Krystalle wurden wiederum mit Zinkstaub verkocht und gaben 175 mg Diacetat (VI) zurück, sowie 100 mg amorphes Produkt aus Mutterlaugen. Die 175 mg Diacetat (VI) wurden ein drittes Mal verkocht. Zwei weitere Portionen von je 500 mg Diacetat (VI) wurden genau gleich behandelt. Alle neun so gewonnenen amorphen

Anteile wurden hierauf vereinigt, in 5 cm³ Benzol gelöst und nach Zusatz von Pentan über eine mit Pentan bereitete Säule von 45 g Aluminiumoxyd *(Merck*, standardisiert nach *Brockmann)* filtriert. Anschliessend wurde mit je 250 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft und umkrystallisiert.

Fraktions-nummer	Lösungsmittel	Eindampfrückstand	Gewicht mg
1	Pentan	Spur Öl	—
2	Pentan-Benzol (1 : 1)	Kryst. spontan mit Äther . .	109
3	„ „ (1 : 1)	„ „ „ „ . .	162
4	„ „ (1 : 1)	„ „ „ „ . .	85
5	abs. Benzol	„ „ „ „ . .	96
6	„ „	„ „ „ „ . .	33
7	„ „	„ „ „ „ . .	26
8	„ „	„ „ „ „ . .	24
9	Äther-Benzol (1 : 9) .	„ „ „ „ . .	112
10	„ „ (1 : 9) .	„ „ „ „ . .	103
11	„ „ (1 : 4) .	Öl, kryst. nicht mit Äther . .	44
12	abs. Äther	Spur Öl	19
13	Aceton-Äther (1 : 1) .	Kryst. geimpft mit Diacetat .	160
14	„ „ (1 : 1) .	Öl, kryst. beim Stehen	37
15	Aceton	Spur Öl	—

Die Fraktionen 13 und 14 gaben durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther reines Diacetat (VI).

Die Fraktionen 2—10 wurden vereinigt und zur Entfernung einer gelben Verunreinigung nochmals über eine Säule von 22 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Die anschliessende Krystallisation aus Aceton-Äther gab 380 mg farbloser Blättchen vom Smp. 174°. Aus den Mutterlaugen liessen sich noch 94 mg etwas weniger reines Material isolieren. Das Produkt gab bei der Mischprobe mit der tief schmelzenden Form des Diacetates (VI) vom Smp. 172°, ebenso mit gewöhnlichem Desoxy-corticosteron-acetat (II) vom Smp. 159° eine starke Erniedrigung. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = -26^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{17} = -32^0 \pm 2^0$ (c = 1,157 in Aceton).

11,711 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = -0{,}30^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{17} = -0{,}37^0 \pm 0{,}02^0$.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum 1 Stunde bei 95° getrocknet.

3,617 mg Subst. gaben 9,780 mg CO_2 und 2,83 mg H_2O *(Ciba)*

$C_{23}H_{32}O_4$ (372,48) Ber. C 74,16 H 8,66%
Gef. „ 73,80 „ 8,75%

Die Substanz zeigt im U. V.-Absorptionsspektrum eine starke Bande mit einem Maximum bei 244 mμ und log $\varepsilon = 4{,}18$ (in Alkohol)

(vgl. Kurve)[1]). Sie reduziert in wenig Methanol gelöst alkalische Silber-diammin-Lösung bei Zimmertemperatur rasch und kräftig.

Fig. 1.
1,85 mg Iso-desoxy-corticosteron-acetat in 30 cm³ Alkohol (c = 0,00016 molar).

Umlagerung von Iso-desoxy-corticosteron-acetat (VII) in Desoxy-corticosteron-acetat (II).

20 mg Iso-desoxy-corticosteron-acetat (VII) vom Smp. 174° wurden mit 0,5 cm³ Alkohol und 0,05 cm³ konz. Salzsäure (d = 1,16) ½ Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand zur Acetylierung mit 0,25 cm³ absolutem Pyridin und 0,2 cm³ Essigsäure-anhydrid versetzt, 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach erneutem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Äther gelöst, die Lösung mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und stark eingeengt. Es trat bald Krystallisation ein. Die ausgeschiedenen Nadeln wurden mit Äther-Pentan (1 : 1) und Pentan gewaschen. Sie schmolzen bei 156—159°. Durch Umkrystallisieren aus Aceton-Äther wurden 13 mg langer Nadeln vom Smp. 159—161° erhalten. Der Misch-Schmelzpunkt mit einer nach *Steiger* und *Reichstein*[2]) bereiteten Probe von (II) war genau gleich. Die spezifische

[1]) Ich verdanke die Aufnahme Hrn. Priv. Doz. Dr. *H. Mohler*, Zürich.
[2]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 1164 (1937).

Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = +182^0 \pm 4^0$; $[\alpha]_{5461}^{16} = +221^0 \pm 3^0$ (c = 0,565 in absolutem Alkohol).

5,718 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm: $\alpha_D^{16} = +1{,}03^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{16} = +1{,}25^0 \pm 0{,}02^0$.

Aus den Mutterlaugen von (II) liessen sich noch etwas Blättchen der unveränderten Iso-Verbindung (VII) vom Smp. 172—174° erhalten. Da die spezifische Drehung von Desoxy-corticosteron-acetat (II) früher etwas tiefer gefunden worden war[1]), wurde sie zur Kontrolle an einem zunächst chromatographisch und dann durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther gereinigten und im Hochvakuum getrockneten Präparat, das scharf bei 157,5—158° schmolz, nochmals bestimmt. Gefunden wurde: $[\alpha]_D^{21} = +169{,}5^0 \pm 1^0$ (c = 2,510 in Aceton), sowie $[\alpha]_{5461}^{21} = +207^0 \pm 4^0$ (c = 2,510 in Aceton).

25,412 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +4{,}25^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{21} = +5{,}20^0 \pm 0{,}08^0$.

Dagegen war die Drehung in Alkohol beträchtlich höher, nämlich: $[\alpha]_D^{21} = +184{,}7^0 \pm 3^0$ (c = 1,0535 in absolutem Alkohol), sowie $[\alpha]_{5461}^{21} = 224{,}0^0 \pm 4^0$ (c = 1,0535 in absolutem Alkohol).

10,667 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{21} = +1{,}95^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{21} = +2{,}36^0 \pm 0{,}04^0$.

Auch die Drehung stimmt somit innerhalb der Fehlergrenze mit dem durch Umlagerung aus (VII) gewonnenen Präparat überein. Zur Bestimmung der Drehung von (II) ist Aceton besser geeignet als absoluter Alkohol, da sich mit Aceton leicht 2-proz. Lösungen bereiten lassen, während in absolutem Alkohol bei 20° nur wenig mehr als 1 % löslich sind, zudem besteht bei Alkohol die Gefahr einer partiellen Umesterung.

Beim Verkochen der tiefschmelzenden Modifikation mit alkoholischer Salzsäure wurde ein ganz ähnliches Resultat erhalten.

Iso-desoxy-corticosteron (VIII).

75 mg Iso-desoxy-corticosteron-acetat (VII) vom Smp. 174° wurden in 7,5 cm³ Methanol gelöst, mit einer Lösung von 75 mg Kaliumbicarbonat in 2 cm³ Wasser versetzt und 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Dann wurde noch etwas Wasser zugegeben und das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Das hierauf krystallin ausfallende Material wurde abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt schmolz bei 175—179°. Durch Umkrystallisieren aus Aceton schieden sich Büschel von zugespitzten Prismen aus, die mit Äther und Pentan gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 179—181°. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{16} = -6^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{16} = -9^0 \pm 2^0$ (c = 1,007 in absolutem Alkohol).

10,193 mg Subst. zu 1,0125 cm³; l = 1 dm; $\alpha_D^{16} = -0{,}06^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{16} = -0{,}09^0 \pm 0{,}02^0$.

Auf eine Analyse musste verzichtet werden, da das Röhrchen beim Postversand zerbrach.

[1]) *M. Steiger, T. Reichstein*, Helv. **20**, 1164 (1937).

Die Substanz gibt mit der hochschmelzenden Form ihres Acetats (VII) eine starke Schmelzpunkt-Erniedrigung. Die Ausbeute betrug 57 mg. Die tiefschmelzende Modifikation des Acetats (VII) gab dasselbe Oxyketon.

Iso-3-keto-ätio-cholen-(4)-säure (IX).

50 mg Iso-desoxy-corticosteron (VIII) wurden in 2 cm³ Methanol gelöst, mit der Lösung von 70 mg Perjodsäure in 1 cm³ 50-proz. Methanol versetzt und 24 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach Zusatz von Wasser wurde das Methanol im Vakuum entfernt, das ausfallende Produkt mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherlösung durch mehrmaliges Ausschütteln mit kleinen Mengen wässriger Sodalösung in neutrale und saure Anteile zerlegt. Der neutrale Teil war zunächst ölig, wog 8 mg und krystallisierte bei längerem Stehen. Die aus der Sodalösung durch Zusatz von Salzsäure ausgefällte Säure wurde mit Äther ausgeschüttelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, stark eingeengt und mit dem gleichen Volumen Pentan versetzt. Beim Stehen schieden sich zu Rosetten vereinigte Blättchen aus, die nach dem Waschen mit Äther-Pentan bei 194—195° schmolzen und 33 mg wogen. Aus der Mutterlauge konnten noch 5 mg Krystalle vom Smp. 190—194° erhalten werden. Zur Analyse wurde nochmals aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Das Produkt schmolz bei 194—196°. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +47{,}5^0 \pm 2^0$, $[\alpha]_{5461}^{18} = +54^0 \pm 3^0$ ($c = 0{,}884$ in Aceton).

8,947 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = 0{,}42^0 \pm 0{,}02^0$, $\alpha_{5461}^{18} = 0{,}48^0 \pm 0{,}03^0$.

3,317 mg Subst. gaben 9,180 mg CO_2 und 2,690 mg H_2O

$C_{20}H_{28}O_3$ (316,42) Ber. C 75,90 H 8,92%
Gef. „ 75,52 „ 8,87%

Methylester. Eine Probe der Säure wurde mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt und etwa 5 Minuten unter leichtem Umschwenken einwirken gelassen. Dann wurde mit wässriger Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Molekularkolben bei 0,01 mm Druck und 150° Badtemperatur destilliert und anschliessend aus Pentan bei 0° umkrystallisiert. Es wurden lange, farblose Prismen erhalten, die nach dem Waschen mit Pentan bei 115—116° schmolzen. Die spezifische Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +36^0 \pm 2^0$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +46^0 \pm 3^0$ ($c = 0{,}921$ in Aceton).

9,321 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0{,}33^0 \pm 0{,}02^0$; $\alpha_{5461}^{18} = +0{,}42^0 \pm 0{,}03^0$.

Zur Analyse wurde fein verrieben und im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,220 mg Subst. gaben 8,98 mg CO_2 und 2,50 mg H_2O (*Ciba*)

$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,31 H 9,15%
Gef. C 76,11 „ 8,70%

Umlagerungsversuche.

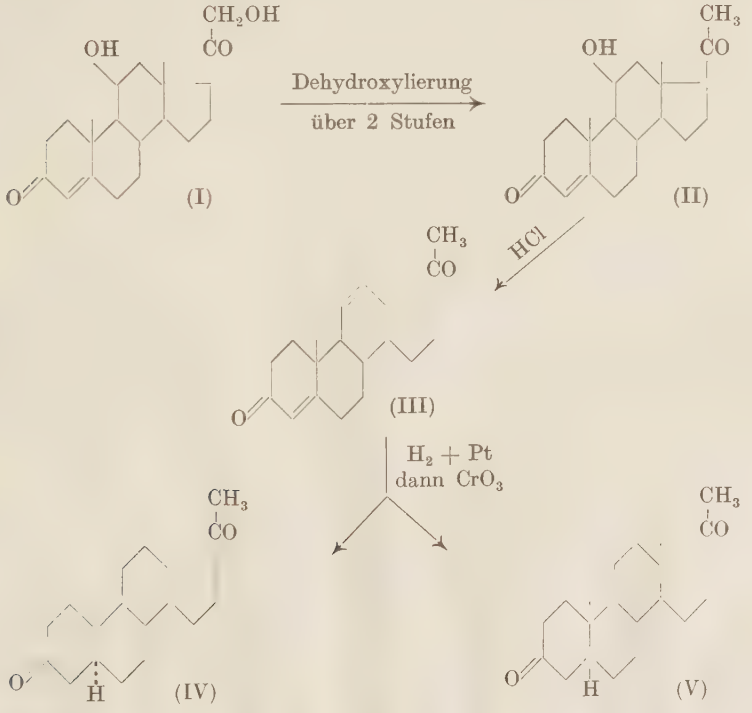
a) 14 mg Iso-3-keto-ätio-cholen-(4)-säure (IX) vom Smp. 194—196° wurden mit 0,5 cm³ einer Mischung von einem Teil konz. Salzsäure und 9 Teilen Eisessig in ein Röhrchen eingeschmolzen und 3 Stunden auf 100° erhitzt. Die grün gefärbte Lösung wurde hierauf im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und durch Ausschütteln mit Sodalösung in saure und neutrale Anteile zerlegt. Es wurden nur Spuren der letzteren erhalten. Die aus der Sodalösung mit Salzsäure abgeschiedene Säure wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen und Eindampfen im Molekularkolben bei 150—160° Badtemperatur und 0,01 mm Druck sublimiert. Das Sublimat gab aus Äther-Pentan Krystalle vom Smp. 188°, die direkt mit ätherischer Diazomethanlösung in den Methylester übergeführt wurden. Nach Destillation des letzteren im Molekularkolben bei 140—150° Badtemperatur und 0,02 mm Druck wurde aus sehr wenig Äther mit Pentanzusatz bei 0° umkrystallisiert und mit kaltem Pentan gewaschen. Es wurden Prismen vom Smp. 112—115° erhalten, die bei der Mischprobe mit dem reinen Methylester vom Smp. 115—116° keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ergaben.

b) 10 mg Iso-3-keto-ätio-cholen-(4)-säure-methylester vom Smp. 115° wurden mit 70 mg Kaliumhydroxyd in 1 cm³ Methanol 5 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Einleiten von Kohlendioxyd wurde das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Die Lösung wurde hierauf mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Das Rohprodukt wurde direkt mit Diazomethan in den Methylester übergeführt und dieser wie oben gereinigt. Es wurden zu Büscheln vereinigte Prismen vom Smp. 113—115° erhalten. Die Mischprobe mit dem reinen Methylester vom Smp. 115—116° gab keine Schmelzpunkts-Erniedrigung.

Die Mikroanalysen wurden teils von Herrn Dr. *A. Schoeller*, Berlin, teils im Laboratorium der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel ausgeführt.

Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe.
11-Dehydro-progesteron.

In der 39. Mitteilung[1]) wurde gezeigt, dass sich bei Sterinderivaten eine in 11-Stellung befindliche Hydroxylgruppe durch Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren besonders leicht abspalten lässt. Dieser Reaktion kommt für exakte Konstitutionsbestimmungen bei den aus Nebennieren isolierten Stoffen besondere Bedeutung zu, da sie es häufig erlaubt, das in 11-Stellung befindliche Sauerstoffatom, das gegenüber anderen Reagenzien aussergewöhnlich träge ist, zu entfernen, ohne die Molekel sonst zu verändern, und in dieser Weise zu Stoffen von bekannter Konstitution zu gelangen. Die Reaktion wurde nun auch auf 11-Oxy-progesteron (II) angewandt.



[1]) *C. W. Shoppee*, Helv. **23**, 740 (1940).

Die Überführung von Corticosteron (I) in 11-Oxy-progesteron (II) durch Entfernung der Hydroxylgruppe in 21-Stellung ist früher beschrieben worden[1]). Die Dehydratisierung des Letzteren gab Dehydroprogesteron (III) in einer Ausbeute von 65%. Auch hier ist die Lage der neuen Doppelbindung nicht gesichert; sie erwies sich aber als leicht hydrierbar.

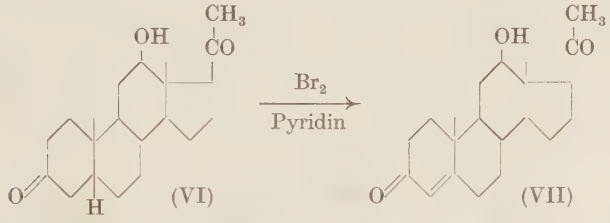
Der sterische Verlauf der Hydrierung ungesättigter Sterinketone vom Typus (III) ist anscheinend von sonstigen in der Molekel vorhandenen Substituenten stark abhängig. Während bei Koprostenon[2]) sowie bei Gallensäureabkömmlingen[3])[4]) bisher ausschliesslich die Bildung von Verbindungen der cis-Reihe beobachtet wurde, ist für Androsten-(4)-Derivate (Testosteron und Androsten-dion[5])) das Gegenteil der Fall; es konnten hier nur Verbindungen der trans-Reihe erhalten werden. Progesteron gibt nach *Butenandt* und Mitarbeitern[6]) Gemische, in denen die allo-Verbindung etwas überwiegt. 21-Acetoxy-progesteron[7]) verhält sich gleich, liefert aber mehr cis-Derivat. Dagegen gaben die in 11-Stellung mit Sauerstoff substituierten Produkte bisher immer ausschliesslich trans-Derivate[8])[9]). Es war daher interessant zu prüfen, wie sich (III) bei der Hydrierung verhalten würde. Zu diesem Zwecke wurde Dehydro-progesteron (III) zunächst in Eisessig mit Platinoxyd und Wasserstoff vollständig hydriert und das entstandene Gemisch von Diolen mit Chromsäure zurückoxydiert. Die Aufarbeitung lieferte zur Hauptsache Allopregnandion-(3,20) (IV) und in kleiner Menge etwas Pregnandion-(3,20) (V). Die Doppelbindung im Ring C beeinflusst also den sterischen Verlauf der Hydrierung immer noch erheblich und begünstigt die Bildung der Allo-Verbindung.

Das Resultat des Abbaus und der Hydrierung stellt ferner einen neuen Beweis für das Vorhandensein zweier Sauerstoffatome in 3- und 20-Stellung im Corticosteron dar, was bereits schon früher gesichert war[10])[11]). Ausserdem ist es als weitere Stütze für die Lage der ursprünglichen Doppelbindung im Corticosteron (I)[12]) zu betrachten, da nur bei dieser Stellung die gleichzeitige Entstehung der zwei isomeren Diketone (IV) und (V) leicht erklärbar ist. Schliesslich ist mit

[1]) *T. Reichstein, H. G. Fuchs,* Helv. **23,** 684 (1940).
[2]) *H. Grasshof,* Z. physiol. Ch. **223,** 249; **225,** 197 (1934).
[3]) *A. Butenandt, L. Mamoli,* B. **68,** 1854 (1935).
[4]) *J. Sawlewicz, T. Reichstein,* Helv. **20,** 992 (1937).
[5]) *A. Butenandt, K. Tscherning, G. Hanisch,* B. **68,** 2097 (1935).
[6]) *A. Butenandt, G. Fleischer,* B. **68,** 2094 (1935).
[7]) *A. Wettstein, F. Hunziker,* Helv. **23,** 764 (1940).
[8]) *E. C. Kendall, H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie,* J. Biol. Chem. **120,** 719 (1937).
[9]) *M. Steiger, T. Reichstein,* Helv. **20,** 817 (1937); **21,** 161, 828 (1938).
[10]) *T. Reichstein,* Helv. **20,** 953 (1937).
[11]) *C. W. Shoppee,* Helv. **23,** 740 (1940).
[12]) *T. Reichstein, H. G. Fuchs,* Helv. **23,** 676 (1940).

der genannten Reaktionsfolge gleichzeitig eine direkte Überführung von Corticosteron (I) in Progesteron realisiert, da die Umwandlung von Pregnandion (V) in Progesteron leicht durchführbar ist[1][2]). Obwohl die nahe Verwandtschaft dieser zwei Hormone schon längere Zeit vermutet wurde und kürzlich auch gesichert worden ist, konnte ein experimenteller Weg für eine direkte Umwandlung bisher nicht angegeben werden.

Schliesslich wurde noch versucht, ob sich die Verbindung (III) nicht auch aus 12-Oxy-progesteron (VII) bereiten lässt. Die Herstellung von 12-Oxy-progesteron (VII) aus Desoxy-cholsäure ist im amerikanischen Patent 2 142 170[3]) beschrieben. Wir haben den Stoff in geringer Abänderung dieses Weges wie folgt gewonnen. Das nach *Hoehn* und *Mason*[4]) aus Desoxy-cholsäure bereitete 3(α),12-Diacetoxy-pregnanon-(20) wurde zunächst partiell zum 3(α)-Oxy-12-acetoxy-pregnanon-(20)[3])[5]) verseift und dieses mit Chromsäure zum 12-Acetoxy-pregnandion-(3,20)[3])[5]) dehydriert. Alkalische Verseifung lieferte 12-Oxy-pregnandion-(3,20) (VI), das durch Bromierung und Abspaltung von Bromwasserstoff nach der Methode von *Butenandt* und *Schmidt*[6]) in 12-Oxy-progesteron (VII) übergeführt wurde. Das Produkt zeigte den von den deutschen Autoren[3]) angegebenen Schmelzpunkt und die richtige Absorption im U.V.-Spektrum[7]). Über die damit durchgeführten Wasserabspaltungsversuche wird später berichtet.



Eine vorläufige, biologische Prüfung des Dehydro-progesterons (III) im *Corner*-Test auf Progesteron-Wirkung ergab, dass dieser Stoff bei einer Dosierung von 4 mg voll wirksam ist[8]). Kleinere

[1]) *A. Butenandt, J. Schmidt*, B. **67**, 1901 (1934).

[2]) *A. Butenandt, U. Westphal*, B. **67**, 2085 (1934).

[3]) *Winthrop Chem. Co.* Inc., New York, übertragen von *M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller*, C. **1939**, II. 170.

[4]) *W. M. Hoehn, H. L. Mason*, Am. Soc. **60**, 1493 (1938).

[5]) *T. Reichstein, E. von Arx*, Helv. **23**, 747 (1940).

[6]) *A. Butenandt, J. Schmidt*, B. **67**, 1901 (1934).

[7]) Die Aufnahme verdanken wir Herrn P.D. Dr. *H. Mohler*, Zürich.

[8]) Die Prüfung wurde im Laboratorium der *N. V. Organon*, Oss, vorgenommen, wofür auch hier bestens gedankt sei. Sie wurde nach *Corner* an zwei Kaninchen ausgeführt. Jedem Tier wurden total 4 mg des Präparates subcutan injiziert. Beide Tiere zeigten am Ende des Versuches eine vollständig ausgebildete Sekretionsphase des Endometriums. Bei Progesteron sind zur Erreichung desselben Effektes etwa 2 mg nötig.

Dosen wurden noch nicht versucht. Es ist aber bereits aus diesem Resultat ersichtlich, dass dem Stoff erhebliche Progesteronwirkung zukommt. Auch eine isomere Verbindung, das 6-Dehydro-progesteron[1]), gehört zu den wenigen Stoffen, die ausser Progesteron selbst diese Wirkung besitzen, während ein anderes Isomeres, das 16-Dehydro-progesteron[2]), unwirksam ist.

Erratum.

Helv. **23**, 928 (1940), Zeile 22 von oben, lies: „in 5 cm³ absolutem Toluol" statt „in 5 cm³ absolutem Pyridin".

Experimenteller Teil.

(Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.)

Pregnadien-(4,11)-dion-(3,20) (III).

30 mg 11-Oxy-progesteron (II)[3]) (Smp. 187—189°) wurden mit 0,5 cm³ einer Mischung von 80 Vol.-Proz. Eisessig und 20 Vol.-Proz. konz. wässriger Salzsäure 15 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, in Äther-Chloroform gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingedampft. Der Rückstand wurde in 1 cm³ Benzol gelöst und durch eine mit Pentan bereitete Säule von 1 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert.

Nr.	Lösungsmittel	Rückstand	Smp.
1—3	Pentan	—	
4	Benzol-Pentan (1 : 4)	—	
5	„ „ (1 : 1)	Spur Öl	
6	„ „ „	wenig Kryst.	117—122°
7	„ „ „	„ „	122—126°
8	„ „ „	„ „	120—122°
9	abs. Benzol	kryst. Nadeln	120—122°
10	„ „	„ „	116—118°
11	„ „	wenig Kryst. 112—126° trübe	148° klar
12	„ „	„ „ 114—140° „	158° „
13	„ „	„ „	110—150° „
14	Äther-Benzol (1 : 1)	Kryst.	184—187°
15	abs. Äther	„	188—189°
16	„ „	„	187—189°
17	„ „	Spur Kryst.	
18	„ „	—	

[1]) *A. Wettstein*, Helv. **23**, 388 (1940).
[2]) *A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé*, B. **72**, 182 (1939).
[3]) *T. Reichstein, H. G. Fuchs*, Helv. **23**, 684 (1940).

Es wurde mit je 10 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel nachgewaschen und jede Fraktion für sich eingedampft. Die Fraktionen 6—13 wurden durch Zusatz von Pentan leicht zur Krystallisation gebracht und mit wenig kaltem Pentan gewaschen. Die Fraktionen 14—16 krystallisierten spontan aus Äther und wurden mit Äther-Pentan und Pentan gewaschen.

Die Fraktionen 6—10 wurden vereinigt; sie wogen 10 mg und wurden aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden 5 mg zu Drusen vereinigte Nadeln vom Smp. 120—122° (stark zerrieben Smp. 117—122°) erhalten. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{18} = +145^0 \pm 5^0$; $[\alpha]_{5461}^{18} = +184{,}5^0 \pm 2{,}5^0$ ($c = 0{,}3793$ in Aceton).

3,839 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{18} = +0{,}55^0 \pm 0{,}02^0$;
$\alpha_{5461}^{18} = +0{,}70^0 \pm 0{,}01^0$

Die Mutterlauge gab noch 5 mg von fast derselben Reinheit. Die Fraktionen 10—13 wurden in kaltem Äther gelöst, wobei eine Spur unlösliches Material (vielleicht 11-Oxy-progesteron) an den Glaswänden blieb; die vereinigten Ätherextrakte wurden eingedampft und das Produkt aus Pentan mit einer Spur Äther umkrystallisiert; es wurden noch 2 mg Krystalle (Smp. ca. 120°) erhalten.

Das von der Drehung zurückgewonnene Material wurde zusammen mit den 5 mg aus Mutterlauge und den 2 mg aus Fraktionen 10—13 im Molekularkolben bei 150—160° Badtemperatur und 0,015 mm destilliert. Das Destillat wurde aus Äther-Pentan umkrystallisiert und zur Analyse bei 60° im Hochvakuum getrocknet. Es schmolz bei 120—122°.

3,639 mg Subst. gaben 10,765 mg CO_2 und 2,860 mg H_2O
$C_{21}H_{28}O_2$ (312,43) Ber. C 80,73 H 9,03%
Gef. „ 80,73 „ 8,80%

Die Fraktionen 14—16 enthielten unverändertes Ausgangsmaterial. Sie wurden vereinigt und aus Äther-Pentan umkrystallisiert. Es wurden 10 mg 11-Oxy-progesteron vom Smp. 187—189° zurückerhalten. Berücksichtigt man diese, so war die Ausbeute an Wasserabspaltungsprodukt 60%.

In zwei weiteren gleichen Ansätzen, aber bei halbstündiger Kochdauer, wurden Ausbeuten von 70% erhalten. In einem Versuch mit nur 10 Vol.-Proz. Salzsäure und ebenfalls halbstündigem Kochen wurden wenig (III) und grössere Mengen des unveränderten 11-Oxy-progesterons (II) erhalten.

Pregnadien-(4,11)-dion-(3,20) ist in Pentan wenig löslich, leicht jedoch in kaltem Äther. Es gibt mit Tetranitromethan eine schwache, aber deutliche Gelbfärbung.

Allo-pregnandion-(3,20) (IV) und Pregnandion-(3,20) (V) aus (III).

35 mg Pregnadien-(4,11)-dion-(3,20) (III) wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst und mit 35 mg Platinoxyd in Wasserstoffatmosphäre bei 18° geschüttelt. Nach 1 Stunde waren 17,2 cm³ Wasserstoff aufgenommen, und die Hydrierung stand still. (Ber.: für Katalysator 6,4 cm³, für 4 Mol Äquiv. H_2 10,1 cm³; total 16,5 cm³). Es wurde filtriert, mit Äther nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der krystallinische Rückstand wog 35 mg und gab in wenig Chloroform gelöst keine Färbung mit Tetranitromethan. Zur Entfernung von letzten Spuren Eisessig wurde 48 Stunden im Exsikkator über Kaliumhydroxyd stehen gelassen. Dann wurde zur Verseifung teilweise acetylierter Hydroxylgruppen mit 0,75 cm³ 4-proz. methylalkoholischer Kalilauge 5 Minuten unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz einiger Tropfen Wasser wurde durch Einleiten von Kohlendioxyd neutralisiert und das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Die krystallinische Fällung wurde abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Diol-Gemisch (35 mg) wurde in 1,1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 1,10 cm³ 2-proz. Chromtrioxyd-Eisessiglösung (= 22 mg CrO_3) versetzt und 5 Stunden bei 15° stehen gelassen. Dann wurde bei 20° im Vakuum eingedampft und nach Zusatz von Wasser und einigen Tropfen verdünnter Schwefelsäure mit Äther dreimal extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Natriumcarbonatlösung und mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt. Beim Impfen mit Allo-pregnandion-(3,20) krystallisierte ein Teil sofort aus. Nach Waschen mit wenig Äther und Äther-Pentan (1:1) schmolzen die Krystalle aber unscharf gegen 186° nach vorherigem Erweichen. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Äther erhöhte den Schmelzpunkt auf ungefähr 192°. Er war aber nicht scharf, obgleich das Produkt mit authentischem Allo-pregnandion keine Schmelzpunkts-Erniedrigung gab. Wegen der unscharfen Schmelzpunkte wurde das ganze Produkt, die eingedampften Mutterlaugen inbegriffen, in möglichst wenig Benzol gelöst, mit Pentan verdünnt und durch eine mit Pentan bereitete Säule von 1 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde mit je 10 cm³ der in der Tabelle S. 357 genannten Lösungsmittel durchgewaschen und jede Fraktion für sich eingedampft.

Die Krystalle aus den Fraktionen 8—15 wurden mit Äther und dann mit Pentan gewaschen. Diejenigen aus den Fraktionen 8—10 wurden vereinigt, in viel Äther gelöst und stark eingeengt; es wurden 6 mg dünne Platten vom Smp. 201° (nach Erweichen bei 195°) erhalten. Nochmaliges Umkrystallisieren aus Aceton-Äther lieferte reines Allo-pregnandion-(3,20) vom Smp. 200—201° (Mischprobe).

Nr.	Lösungsmittel	Rückstand	Smp.
1	Pentan	Spur Öl	
2	„	Spur Kryst. aus Pentan	100—110°
3	Benzol-Pentan (1 : 9)	wenig „ „ „	105—110°
4	„ „ „	Spur „ spontan aus Pentan	145—155°
5	„ „ „	—	
6—7	„ „ (1 : 4)	wenig „ Smp. unscharf	klar 160°
8—10	„ „ (1 : 1)	viel „	195—201°
11—13	abs. Benzol	„ „	180—190°
14—15	„ „	wenig „ Smp. unscharf	150—190°
16—17	„ „	—	
18	„ Äther	wenig Öl, erstarrte teilweise beim Stehen	
19	Aceton	—	

Die Fraktionen 11—13 gaben in ähnlicher Weise 5 mg fast reines Produkt vom Smp. 195—200°. Die Fraktionen 14 und 15 gaben noch 2 mg etwas weniger reines Allo-produkt. Die letzten Mutterlaugen der Fraktionen 8—13 (nach Entfernung von weiteren kleinen Mengen der Allo-verbindung) und die ursprünglichen Wasch-Ätherlösungen von diesen Fraktionen wurden mit den Fraktionen 6 und 7 vereinigt und das Ganze aus Äther-Pentan fraktioniert krystallisiert. Sie gaben eine kleine Menge tief schmelzender Krystalle, die bei anschliessendem Umkrystallisieren aus verdünntem Methanol etwas weniger als 1 mg reines Pregnandion-(3,20) vom Smp. 118—120° lieferten. Die Mischprobe mit authentischem Pregnandion gab keine Depression. Die Fraktionen 2 und 3 waren in Pentan ziemlich löslich, konnten jedoch aus Pentan bei — 80° umkrystallisiert werden. Es wurden Nadeln vom Smp. 110—115° erhalten, die mit Pregnandion-(3,20) eine deutliche Schmelzpunktserniedrigung gaben. Die Fraktionen 4 und 18 waren sehr klein und wurden nicht weiter untersucht.

12-Acetoxy-pregnandion-(3,20) aus 3(α)-Oxy-12-acetoxy-pregnanon-(20).

160 mg 3(α)-Oxy-12-acetoxy-pregnanon-(20) (Smp. 208—210°)[1]) wurden in 2,15 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit 43 mg Chromtrioxyd in 2,15 cm³ Eisessig versetzt und 16 Stunden bei 20° stehen gelassen. Nach der Aufarbeitung wurden 158 mg neutrales Produkt erhalten, das durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan 135 mg Büschel prismatischer Nadeln lieferte, die bei 132—134°[2]) schmolzen. Die

[1]) *T. Reichstein, E. v. Arx*, Helv. **23**, 747 (1940).

[2]) Diese Zahl stimmt gut mit dem früher von *M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller* (C. **1939**, II. 170) angegebenen Wert von 132,5° überein, während *Reichstein* und *v. Arx* (Helv. **23**, 747 (1940)) 121—122° fanden.

Mutterlauge gab noch 14 mg weniger reine Krystalle vom Smp. 130—133°.

12-Oxy-pregnandion-(3,20) (VI).

135 mg 12-Acetoxy-pregnandion-(3,20) wurden mit der Lösung von 60 mg Kaliumhydroxyd (= 3 Mol) in 1,5 cm³ reinstem Methanol 2 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Zusatz von Wasser und Einleiten von Kohlendioxyd wurde das Methanol im Vakuum vollständig entfernt. Der wässrige Rückstand wurde mit Äther-Chloroform ausgeschüttelt, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde rasch in wenig Äther gelöst, worauf sehr bald Krystallisation eintrat. Es wurden Drusen von Nadeln erhalten, die nach dem Waschen mit Äther und Pentan 99 mg wogen und bei 182—184° schmolzen. Die Mutterlauge gab noch 10 mg Krystalle vom Smp. 176—182°. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{17} = +135^0 \pm 2{,}5^0$, $[\alpha]_{5461}^{17} = +164^0 \pm 2{,}5^0$ ($c = 0{,}829$ in Alkohol).

8,394 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{17} = +1{,}12^0 \pm 0{,}01^0$;
$\alpha_{5461}^{17} = +1{,}36^0 \pm 0{,}01^0$

Zur Analyse wurde sehr gründlich bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

3,071 mg Subst. gaben 8,540 mg CO_2 und 2,630 mg H_2O
$C_{21}H_{32}O_3$ (332,46) Ber. C 75,86 H 9,70%
Gef. „ 75,89 „ 9,59%

12-Oxy-progesteron (VII) aus 12-Oxy-pregnandion-(3,20) (VI).

105 mg 12-Oxy-pregnandion-(3,20) wurden in 1 cm³ reinstem Eisessig gelöst, mit einer Lösung von 40 mg Brom (also etwas weniger als der für 1 Mol berechneten Menge von 51 mg) in Eisessig[1]) und 1 mm³ 30-proz. Bromwasserstoff-Eisessiglösung versetzt. Nach einer kurzen Induktionsperiode verschwand die gelbe Farbe, worauf sofort im Vakuum bei 30° eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in wenig Äther aufgenommen und im Vakuum mehrmals zu Schaum getrocknet. Dann wurde nochmals in Äther-Chloroform gelöst, mit Sodalösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das gelbliche Öl gab beim Anfeuchten mit Äther Krystalle, die nach dem Waschen mit Äther bei 156—160° (Zers.) schmolzen; sie wogen 53 mg. Die Mutterlaugen gaben nach Eindampfen im Vakuum 80 mg amorphes Material (A).

Die krystallisierte Bromverbindung wurde mit 2 cm³ reinstem Pyridin 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Dann wurde

[1]) Diese Lösung wurde durch Vermischen von 50 mm³ getrocknetem redestilliertem Brom mit 1,00 cm³ Eisessig bereitet.

im Vakuum eingedampft, in Äther gelöst, mit Salzsäure, Sodalösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (33 mg) krystallisierte beim Erwärmen mit einigen Tropfen Äther. Die Krystalle, die einen Schmelzpunkt von 160—164° (nach Erweichen) zeigten, wurden in 1 cm³ Benzol gelöst und durch eine mit Pentan bereitete Säule von 1 g Aluminiumoxyd (*Merck*, standardisiert nach *Brockmann*) filtriert. Es wurde mit je 20 cm³ der in der Tabelle genannten Lösungsmittel durchgewaschen und jedes Filtrat für sich eingedampft. Die Fraktionen 13—17 wurden vor den Schmelzpunkts-Bestimmungen mit Pentan gewaschen.

Nr.	Lösungsmittel	Rückstand	Smp.
1—3	Pentan	—	
4	Benzol-Pentan (1 : 9)	—	
5	„ „ (1 : 4)	—	
6	„ „ (1 : 1)	—	
7, 8	abs. Benzol	Spur Öl	
9—11	Äther-Benzol (1 : 4)	„ gelbes Öl	
12	„ „ (1 : 1)	„ Öl, kryst. nicht beim Impfen	
13	abs. Äther	Kryst. spontan beim Einengen	160—167°
14	„ „	„ „ „ „	160—168° u. ca. 196°
15	„ „	„ „ „ „	162—168°
16	„ „	„ „ „ „	200—202°
17	„ „	„ „ „ „	160—165° u. ca. 195°
18	Aceton-Äther (1 : 1)	Kryst. beim Impfen	167—170° u. ca. 198°
19	Aceton	Spur amorphes Material	

12-Oxy-progesteron befand sich in den Fraktionen 13—18; die letzte war aber etwas gelb und wurde für sich behandelt. Die Fraktionen 13—17 wurden vereinigt und aus Äther umkrystallisiert. Erhalten wurden 5 mg lange, farblose Nadeln, die einen doppelten Schmelzpunkt zeigten. Sie schmolzen zunächst bei 164—167°, worauf bald Wiedererstarren eintrat unter Bildung charakteristischer Prismen, die an beiden Enden doppelt zugespitzt waren und endgültig bei 195—198°[1]) schmolzen. Die spez. Drehung betrug: $[\alpha]_D^{15} = +205^0 \pm 4^0$, $[\alpha]_{5461}^{15} = +239^0 \pm 4^0$ ($c = 0{,}502$ in Aceton).

5,082 mg Subst. zu 1,0125 cm³; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{15} = +1{,}03^0 \pm 0{,}02^0$,
$\alpha_{5461}^{15} = +1{,}20^0 \pm 0{,}02^0$

Zur Analyse wurde das von der Drehung zurückerhaltene Material nochmals aus Äther umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt war

[1]) Früher wurde von *M. Bockmühl, G. Ehrhart, H. Ruschig, W. Aumüller* (C. **1939**, II. 170) ein Smp. von 195° angegeben.

unverändert. Die Probe wurde sehr gründlich bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

2,557 mg Subst. gaben 7,160 mg CO_2 und 2,080 mg H_2O
$C_{21}H_{30}O_3$ (330,45) Ber. C 76,33 H 9,15%
Gef. „ 76,41 „ 9,10%

Die Fraktion 18 (5,5 mg) war gelblich gefärbt und wurde mit den Mutterlaugen der Fraktionen 13—17 vereinigt und im Molekularkolben bei 180—190° Badtemperatur und 0,01 mm destilliert. Nach Umkrystallisieren des Destillates aus Äther und Waschen mit Äther-Pentan (1:1) und Pentan wurden 8 mg lange Nadeln vom Smp. 162 bis 166° und nach Wiedererstarren vom Smp. 190—194° erhalten.

Der nicht krystallinische Bromidrest (A) wurde ähnlich mit Pyridin behandelt und chromatographiert. Nach Destillation im Hochvakuum und Umkrystallisieren des Destillates aus Äther wurden 12 mg Nadeln erhalten, die bei 158—160° und nach Wiedererstarren bei 186° schmolzen.

12-Oxy-progesteron zeigte im U.V.-Absorptionsspektrum starke selektive Absorption mit einem Maximum bei 242 mμ und $\log \varepsilon = 4{,}02$ ($c = 0{,}0000736$-molar in Alkohol[1])).

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. Ing. *A. Schoeller*, Berlin, ausgeführt.

[1]) Wir danken Herrn P.D. Dr. *H. Mohler*, Zürich, für die Ausführung der Messung.

Curriculum vitae.

Der Autor dieser Dissertation, Charles William Shoppee, wurde am 24. Februar 1904 in London geboren als Sohn der Elisabeth und J. W. Shoppee Esq., Secretary, jetzt von Totteridge, Hertfordshire, England. Er besuchte die Schule der Stationers' Company of the City of London (1914—1921) und immatrikulierte sich an der Universität London.

Er studierte an der Universität London (Royal College of Science) von 1921 bis 1924 und erwarb das Associateship of the Royal College of Science (A.R.C.S., Chemistry: 1st Class) und dem Grad *Baccalaureus Scientiae* (B.Sc., 1st Class Honours, Chemistry) im Jahre 1923. In beiden Examen waren die Hauptfächer: anorganische Chemie, organische Chemie, physikalische Chemie, und die Nebenfächer: Geologie, Paläontologie, Mineralogie, Petrologie. Im Verlauf dieses Studiums besuchte er die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren: H. B. Baker, F.R.S., J. C. Cullis, A. M. Davies, H. F. Harwood, C. K. Ingold, F.R.S., J. Kenyon, F.R.S., J. C. Philip, F.R.S., Sir Jocelyn Thorpe, F.R.S., und W. W. Watts, F.R.S.

Im Jahre 1923 begann er seine wissenschaftlichen Forschungsarbeiten in London über Reaktions-Mechanismus unter der Leitung von Professor Sir Jocelyn Thorpe, Ph.D., D.Sc., F.R.S. Im Jahre 1924 setzte er seine Arbeiten an der Universität Leeds fort unter der Leitung von Professor C. K. Ingold, A.R.C.S., D.Sc., F.R.S. Im Jahre 1926 wurde er für ein Senior Research Studentship von der Royal Commission for the Exhibition of 1851 gewählt, und von 1926 bis 1928 arbeitete er weiter mit Professor Ingold (hauptsächlich über Tautomerie) zusammen an der Universität Leeds.

Im Jahre 1925 erwarb der Verfasser sich den Grad eines Dr. phil. an der Universität London auf Grund einer Dissertation: „The Formation and Stability of Bridged-Ring Compounds", während die Würde *Doctor Scientiae* (D.Sc.) ihm von der Universität London für eine Thesis, gegründet auf seine ausgedehnte Arbeit über Tautomerie, im Jahre 1930 verliehen wurde. Das Material, das für die Zusammenstellung der Dissertation und Thesis verwendet wurde, ist grösstenteils im Journal of the Chemical Society of London von 1926 bis 1930 publiziert.

Im Jahre 1929 wurde er zum Mitglied des Lehrkörpers der Universität Leeds ernannt: er war nacheinander Demonstrator, Assistant Lecturer, und ist jetzt Lecturer in organische Chemie. In der Zeit von 1929 bis 1939 setzte er die selbständigen Forschungen fort. Im Jahre 1939 wurde ihm ein Rockefeller Research Fellowship verliehen, das ihm die Gelegenheit der Ausführung von neuen Arbeiten über Naturstoffe unter der Leitung von Professor Dr. T. Reichstein an der Universität Basel ermöglichte.